

Universitätsklinikum Ulm
Klinik der Inneren Medizin II
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. W. Rottbauer

Interobserver-Reliabilität und diagnostische Genauigkeit der
semiquantitativen Auswertung der myokardialen
Perfusionsreserve bei 3 Tesla im Vergleich zur quantitativen
Koronaranalyse

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von
Katharina Jutta Ikuye
Tübingen

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Bernhardt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jürgen M. Steinacker

Tag der Promotion: 13.07.2017

I Inhaltsverzeichnis

II Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Koronare Herzerkrankung	1
1.1.1. Epidemiologie und Prognose	1
1.1.2. Ätiologie und Einteilung	1
1.1.3. Diagnostik	2
1.2. Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)	5
1.3. Fragestellung	5
2. Material und Methoden	6
2.1. Studiendesign	6
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien	6
2.3. Studienpopulation	7
2.3.1. Risikostratifizierung	7
2.4. Kardiale Magnetresonanztomographie	8
2.4.1. Gerät und Protokoll	8
2.4.2. Auswertung	9
2.5. Herzkatheteruntersuchung	10
2.5.1. Gerät und Protokoll	10
2.5.2. Auswertung	11
2.6. Beispielhafte Auswertung eines Patienten	11
2.7. Statistik	14
3. Ergebnisse	15
3.1. Patientencharakterisierung	15
3.2. Ergebnisse der Linksherzkatheteruntersuchung	18
3.3. Kardiale Magnetresonanztomographie und Interobserver-Reliabilität	19

3.4	Quantitative Koronaranalyse und diagnostische Genauigkeit	24
4.	Diskussion.....	27
4.1	Interobserver-Reliabilität	27
4.2	Dagnostische Genauigkeit und prognostische Relevanz	27
4.3	Limitationen.....	30
5.	Zusammenfassung.....	31
6.	Literaturverzeichnis	33
7.	Danksagung.....	40
8.	Lebenslauf.....	41

II Abkürzungsverzeichnis

2D-QCA	Zweidimensionale quantitative Koronaranalyse
3D-QCA	Dreidimensionale quantitative Koronaranalyse
AS-CMR	Adenosine-stress cardiac magnetic resonance (Adenosin-Stress-Magnetresonanztomographie)
Belastungs-EKG	Belastungs-Echokardiographie
CMR	Cardiac magnetic resonance (Kardiale Magnetresonanzbildgebung)
DS-CMR	Dobutamine-stress-cardiac magnetic resonance (Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie)
FFR	Fractional flow reserve (Fraktionelle Flussreserve)
GRE	Gradient-echo (Gradientenechosequenz)
IR	Inversion recovery (Inversionszeit)
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAD	Left anterior descending (Ramus interventricularis anterior)
LCX	Left circumflex (Ramus circumflexus)
LGE	Late gadolinium enhancement (Kontrastmittelspätaufnahmen)
MPRI	Myocardial perfusion reserve index (Myokardialer Perfusionsreserveindex)
QCA	Quantitative coronary analysis (Quantitative Koronaranalyse)
RCA	Right coronary artery (Arteria coronaria dextra)
ROC	Receiver operator characteristic
ROC AUC	Receiver operator characteristic area under the curve
SPECT	Single-Photon-Emissions-Tomographie
SSFP	Steady state free precession
TE	Echo time (Echozeit)
TI	Inversion time (Inversionszeit)
TR	Repetition time (Repetitionszeit)

1. Einleitung

1.1. Koronare Herzerkrankung

1.1.1. Epidemiologie und Prognose

Die koronare Herzerkrankung (KHK) zählt zu den Haupterkrankungen der heutigen Gesellschaft. Im Jahr 2014 führten die Krankheiten des Herzkreislaufsystems mit den potentiellen Folgeerkrankungen einer KHK, wie der chronisch ischämischen Herzkrankheit und dem akuten Myokardinfarkt, weiterhin die Todesursachenstatistik in Deutschland mit 14,0% und 5,5% der Todesfälle an. Männer weisen immer noch eine höhere Rate bezüglich Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse auf als Frauen (Statistisches Bundesamt Wiesbaden 2016). Laut Berechnung des Robert Koch-Instituts muss in Deutschland mit einer Inzidenz von mehr als 280.000 Erstinfarkten pro Jahr gerechnet werden (Wiesner et al. 2002). Mit 51% bei den Frauen und mit 49% bei den Männern ist die Letalität der Herzinfarktpatienten inklusive plötzlicher Herztod immer noch sehr hoch (Donner-Banzhoff et al. 2013).

All dies führt zu verstärkten Bemühungen bezüglich der besseren KHK-Risikoeinschätzung, der genaueren Diagnostik und der gezielteren Auswahl eines geeigneten sich anschließenden Therapieverfahrens, sowie des sicheren Herausfilterns der Patienten, die von einer Revaskularisierung profitieren (Schuijf et al. 2006). Dies geschieht mit dem Bestreben, die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu reduzieren, sowie die Lebensqualität dieser Patienten zu erhalten und zu verbessern (Dietz u. Rauch 2003).

1.1.2. Ätiologie und Einteilung

Die KHK ist eine durch Arteriosklerose bedingte stenosierende Erkrankung der Koronararterien. Sie führt zu einer Minderperfusion des Myokards und einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und –angebot. Die Dauer und die Schwere der Minderperfusion bestimmen das Ausmaß der klinischen Manifestation der KHK. Als Risikofaktoren für das Auftreten der Arteriosklerose und somit einer KHK gelten der arterielle Hypertonus, die Hyperlipoproteinämie, der Diabetes

Mellitus, der Nikotinkonsum, die familiäre Disposition, sowie das erhöhte Lebensalter.

Hinsichtlich der Symptomatik der KHK unterscheidet man zwischen instabiler Angina pectoris, stabiler Angina pectoris und stummer Myokardischämie.

Die instabile Angina pectoris bezeichnet eine neu aufgetretene, eine in Ruhe auftretende, oder eine an Häufigkeit, Dauer oder Intensität zunehmende Angina pectoris.

Die stabile Angina pectoris zeichnet sich im Gegensatz zur instabilen Angina pectoris durch einen mittels Stress oder körperlicher Belastung induzierbaren Thoraxschmerz aus, der in Ruhe oder nach Gabe von Nitroglycerin wieder verschwindet.

Bei der stummen Ischämie fehlen die typischen pectanginösen Beschwerden. Stumme Ischämien finden sich vorwiegend bei Diabetikern oder älteren Patienten (Dietz u. Rauch 2003).

1.1.3. Diagnostik

Zur Basisdiagnostik der KHK gehören Anamnese, körperlich-technische Untersuchung und eine Laboruntersuchung. Ziel der Basisdiagnostik ist die Evaluierung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer relevanten KHK.

Zur gezielten Indikationsstellung weiterführender Spezialdiagnostik bei typischen und atypischen pectanginösen Beschwerden können unter anderem Risikoskalen wie zum Beispiel der Framingham- oder der Procam Risk Score hinzugezogen werden (D'Agostino RB et al. 2008; Assmann et al. 2002).

Im Rahmen der weiterführenden Spezialdiagnostik kann man zwischen invasiver und nichtinvasiver Diagnostik differenzieren.

Die Linksherzkatheteruntersuchung, gilt immer noch als diagnostischer Goldstandard der KHK (Ryan 2002), zählt jedoch zu den invasiven Diagnoseverfahren und ist nicht immer indiziert. Grundsätzlich gelten als generelle Indikation für eine Koronarangiographie eine typische klinische Symptomatik und/oder ein mittels nichtinvasiver Diagnostik erfasster ausreichender Hinweis auf eine Myokardischämie (Hamm et al. 2008), oder wenn die koronarangiographische Untersuchung eine mögliche therapeutische Konsequenz hat, die die Symptomatik und/oder die Prognose des Patienten verbessert. Diesbezüglich gewinnen

nichtinvasive Untersuchungsmethoden im klinischen Alltag immer mehr an Bedeutung (Schuijf et al. 2006; Dewey et al. 2004).

Die kardiologischen Gesellschaften in den Vereinigten Staaten und Europa empfehlen sowohl bei Patienten mit Verdacht auf eine KHK als auch bei Patienten mit bekannter KHK und Symptom- oder Befundänderung derzeit eine Belastungsuntersuchung vor invasiver Koronarangiographie (Donner-Banzhoff et al. 2013; Montalescot et al. 2013; Fihn et al. 2012).

Es gibt unterschiedliche etablierte nichtinvasive Untersuchungsverfahren zum Nachweis einer möglichen Myokardischämie. Hierzu zählen die Belastungs-Elektrokardiographie (Belastungs-EKG), die Stress-Echokardiographie, die Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT) und die Stress-Magnetresonanzbildgebung (CMR). Sensitivität, Spezifität und untersuchungsspezifische Vor- und Nachteile sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: KHK Diagnostik: Sensitivität, Spezifität sowie Vor- und Nachteile der gängigsten non-invasiven Belastungsuntersuchungsmethoden

KHK: Koronare Herzerkrankung

Belastungs-EKG: Belastungs-Echokardiographie

SPECT: Single-Photon-Emissions-Tomographi

DS-CMR: Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie

AS-CMR: Adenosin-Stress-Magnetresonanztomographie.

(Gianrossi et al. 1989; Heijenbrok-Kal et al. 2007; Zhou et al. 2014; Hamon et al. 2010)

	Sensitivität	Spezifität	Vorteile	Nachteile
Belastungs-EKG	68%	77%	Gute Verfügbarkeit, einfache Durchführung, preisgünstig	Geringere Sensitivität verglichen mit bildgebenden Verfahren, Patient muss körperlich/ergometrisch belastbar sein
Stress-Echokardiographie	79%	82%	Gute Verfügbarkeit, zusätzliche Beurteilung der Herzmorphologie und -funktion	Untersucher- und schallfensterabhängig
SPECT	77%	77%	Standardisiert, extensiv untersucht	Strahlenbelastung, Aufwand
DS-CMR	86%	77%	Zusätzliche Beurteilung der Herzmorphologie und -funktion, Kombination mit Narbendarstellung möglich.	Verfügbarkeit/ Aufwand, Gadolinium- und Magnetfeld-Kontraindikationen.
AS-CMR	90%	81%	Siehe oben.	Siehe oben.

Bezüglich der Auswahl der weiterführenden Bildgebung, CMR oder SPECT gibt es noch keine eindeutigen Empfehlungen. Es wird vielmehr darauf hingewiesen, die jeweilige Verfügbarkeit und Expertise vor Ort mit in Betracht zu ziehen. Neue Studien zeigen jedoch eine Überlegenheit der CMR gegenüber einer SPECT (Schwitter et al. 2012)

1.2. Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)

Mehrere Studien haben bereits gezeigt, dass die CMR mit Darstellung der Adenosin-Stress-Perfusion eine hohe Sensitivität (90%) und Spezifität (81%) bezüglich der Diagnose einer koronaren Herzerkrankung im Vergleich zur Herzkatheteruntersuchung aufweist (Hamon et al. 2010). Diese Daten beruhen jedoch vornehmlich auf Untersuchungen, die mittels 1,5 Tesla CMR durchgeführt wurden.

Aktuell existieren nur wenige 1,5 Tesla CMR Studien mit sehr kleinen Kollektiven (14-20 Patienten), welche die Interobserver-Reliabilität beziehungsweise die Reproduzierbarkeit einer quantitativen Auswertung der CMR-Daten überprüfen. Sie weisen jedoch eine hohe Reproduzierbarkeit auf (Chih et al. 2010; Elkington et al. 2005; Goykhman et al. 2012; Muhling et al. 2001).

Potentielle Vorteile einer Untersuchung bei einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla sind ein verbessertes Signal zu Rausch- (Wen et al. 1997) und Kontrast zu Rausch Verhältnis (Araoz et al. 2005). Diese Vorteile, wie auch aktuelle Studien (Cheng et al. 2007; Walcher et al. 2013), suggerieren, dass die 3 Tesla Untersuchung bei der Beurteilung einer möglichen Myokardischämie der 1,5 Tesla Untersuchung überlegen ist. Untersuchungen zur Interobserver-Reliabilität und Reproduzierbarkeit, insbesondere bezüglich der semiquantitativen Auswertung einer Myokardischämie unter Adenosin fehlen jedoch bislang.

1.3. Fragestellung

Ziele der vorliegenden prospektiven Arbeit waren:

1. Die Bestimmung der Interobserver-Reliabilität der semiquantitativen Auswertung einer Myokardischämie unter Adenosin bei einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla, die bisher nur bei 1,5 Tesla evaluiert wurde.
2. Die Evaluation der diagnostischen Genauigkeit der semiquantitativen und qualitativen Ischämieauswertung der Adenosin Perfusions-CMR Aufnahmen bei 3 Tesla im Vergleich zur quantitativen Koronarstenoseauswertung (QCA).

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

In diese prospektive Studie wurden Patienten mit stabiler Angina pectoris und Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung bzw. Verdacht auf Progress dieser Erkrankung eingeschlossen. Alle Patienten erfüllten die Kriterien für eine weitere invasive Untersuchung mittels Koronarangiographie (Hamm et al. 2008), und wurden innerhalb 72 Stunden vor dieser mittels 3 Tesla CMR (Achieva, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) untersucht.

Es liegt ein positives Votum der Ethikkommission vor (Aktenzeichen 199/09).

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Im Rahmen der Studie galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien:

- Verdacht auf eine KHK oder eine bekannte KHK mit Verdacht auf Progress
- Geplante Koronarangiographie
- möglichst mittleres bis hohes Vortestrisiko nach Framingham Risk Score

Ausschlusskriterien:

- Kardiale Instabilität
- Kontraindikation für eine CMR Untersuchung (Herzschrittmacher, implantierter Defibrillator, Metallsplitterverletzungen, CMR- inkompatible Implantate)
- Eingeschränkte Nierenfunktion (Glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min)
- Kontraindikation für Adenosingabe
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Zustand nach aortokoronarer Bypassoperation
- Zustand nach Klappenersatz

Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium vorhanden waren.

2.3. Studienpopulation

Eingeschlossen wurden insgesamt 59 Patienten, von denen sechs Patienten auf Grund von Adipositas (N=3), vorhergegangener unbekannter koronarer Bypassoperation (N=1) und unvollständiger CMR-Untersuchung auf Grund technischer Probleme (N=2) ausgeschlossen werden mussten. Die Studienpopulation bestand folglich aus 53 Patienten.

Alle Patienten wurden gebeten 24 Stunden vor der geplanten MRT-Untersuchung auf Koffein sowie auf andere Methylxanthine wie zum Beispiel Theophyllin zu verzichten.

2.3.1. Risikostratifizierung

Vor Studieneinschluss fand eine Risikostratifizierung mittels Framingham Risk Score statt. Dieser Score gibt einen Wahrscheinlichkeitswert für das 10-Jahres Risiko tödlicher und nicht-tödlicher kardiovaskuläre Ereignisse an. Er berücksichtigt dabei anerkannte kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Cholesterin- und High Density Lipoprotein Werte, Diabetes mellitus, Nikotin, positive Familienanamnese, Alter und Geschlecht). Eingeteilt wird das Risiko in niedrig bis sehr hoch.

Tabelle 2: Framingham Risk Score zur Beurteilung des 10-Jahres Risikos tödlicher und nicht-tödlicher kardiovaskuläre Ereignisse

Einteilung	Risikobeschreibung	Kriterien
3	Sehr hoch	Risiko >20%, mit bekannter KHK oder Diabetes Mellitus
2	Hoch	Risiko 10-20% und zwei oder mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren
1	Mittel	Risiko <10% und zwei oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren
0	Niedrig	Einen oder keine kardiovaskulären Risikofaktoren

In diesem Rahmen fand bei den Patienten zusätzlich eine Blutentnahme zur Bestimmung der erforderlichen Laborparameter statt (Cholesterin und High Density Lipoprotein).

Die kardiovaskuläre Vorgeschichte wurde sowohl anamnestisch, als auch mit Hilfe der klinikeigenen Datenbank erhoben.

2.4 Kardiale Magnetresonanztomographie

2.4.1 Gerät und Protokoll

Die Untersuchung fand bei allen Patienten an einem Achieva 3.0 Tesla Scanner (Philips Medical Systems) mit einer 32-Kanal Kardio-Spule statt.

Zur Beurteilung der Herzfunktion erfolgte eine funktionelle Steady State Free Precession Cine-Bildgebung in kontinuierlichen kurzen Achsen (Voxelgröße 1,9 x 1,9 mm; Repetitionszeit / Echozeit 3,4 ms / 1,7 ms).

Um die Durchblutung des Myokards beurteilen zu können wurden sowohl Stress- als auch Ruheperfusionsaufnahmen gemacht. Im Rahmen der Stressaufnahmen erfolgte die intravenöse Applikation von Adenosin über drei Minuten (140 µg/kg KG/min). Anschließend wurde die First-Pass Perfusion von 0,075 mmol/kg KG gadoliniumhaltigen Kontrastmittel in einer Gradientenechosequenz (Schichtverstärkender Sättigungsvorpuls; Voxelgröße 2,5 x 2,5 mm; Repetitionszeit / Echozeit 2,6 ms / 0,9 ms) in drei kurzen Achsen (apikal, mittventrikulär und basal) akquiriert. Dieselbe Sequenz wurde mit identischen Parametern in Ruhe wiederholt. Um später im Rahmen der Auswertung potentielle Infarktfolgen berücksichtigen zu können wurde eine Kontrastmittelspätaufnahme (Late gadolinium enhancement) in einer Inversion Recovery Gradientenechosequenz (Voxelgröße 1,6 x 1,6 mm; Inversionszeit individuell angepasst; Repetitionszeit / Echozeit 7,1 ms / 3,2 ms) in kontinuierlichen kurzen Achsen durchgeführt.

2.4.2 Auswertung

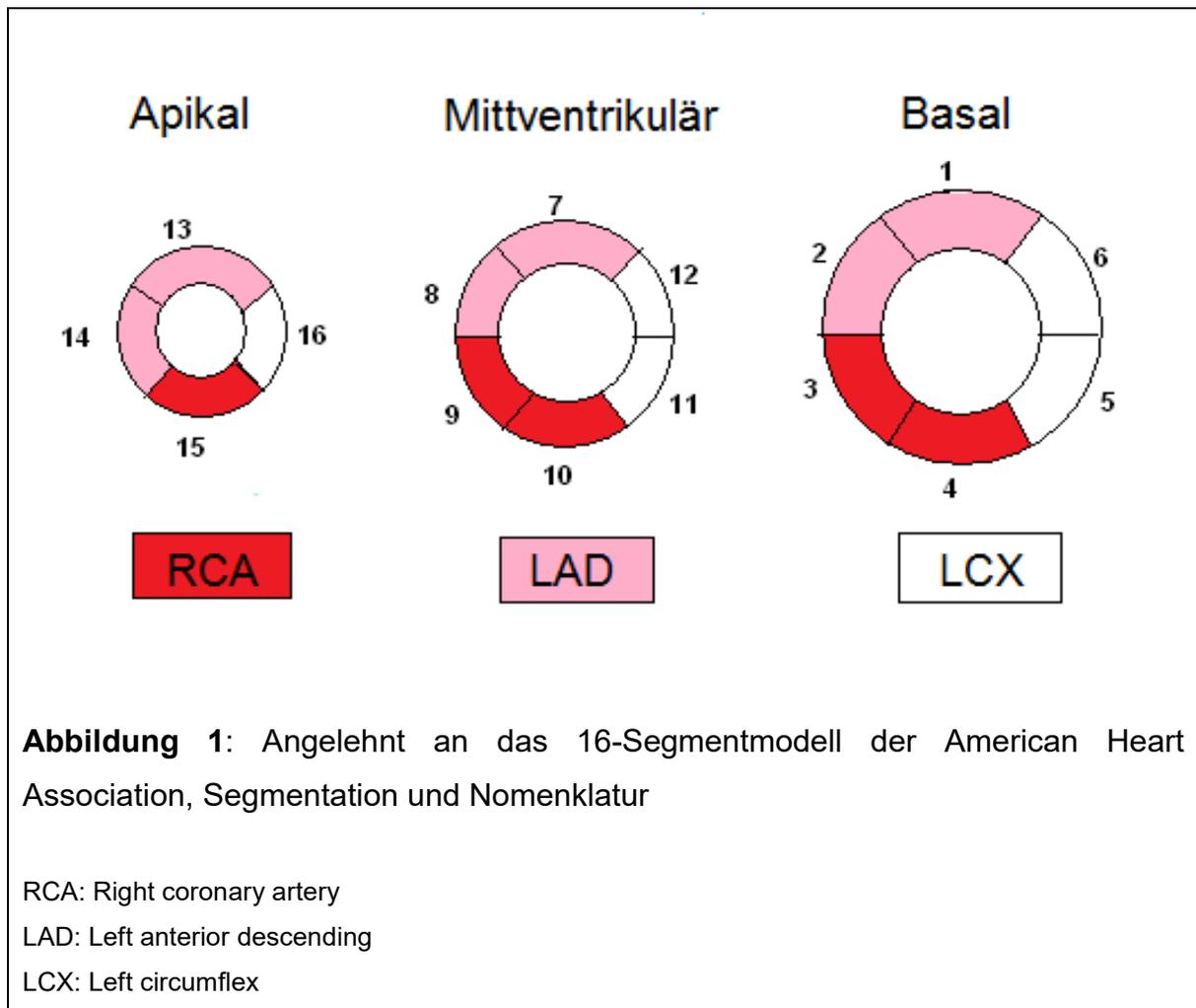
Die Auswertung der CMR Bilder erfolgte an einem dezidierten Befundungsrechner mit Hilfe einer standardisierten kardialen Analysesoftware (Extended MR Work Space 2.6.3.2 2009, Philips Medical Systems, Niederlande).

Linksventrikuläre Volumina, Funktion und Masse wurden von einem Untersucher ausgewertet.

Die qualitative Auswertung der Perfusionssequenzen erfolgte visuell durch zwei unabhängige Untersucher im Konsens. Als relevantes Perfusionsdefizit gewertet wurde ein reversibles Perfusionsdefizit unter Stress in vitalem Gewebe, das in Ruhe nicht vorhanden ist (Gerber et al. 2008).

Die semiquantitative Auswertung der Perfusionssequenzen erfolgte separat durch zwei voneinander unabhängige Untersucher. Hierzu wurden in den drei Ebenen (apikal, mittventrikulär und basal) der Stress-, und Ruheaufnahmen die epi- und endokardiale Kontur des linken Ventrikels manuell nachgezogen. Die resultierenden Signalintensitäts-Zeit-Kurven wurden durch manuelle Festlegung der Baselinesignalintensität genullt. Die Berechnung der myokardialen Perfusionsreserve erfolgte mit Hilfe des Myocardial Perfusion Reserve Index (MPRI= (Upslope Segment Adenosin/ Upslope Kavum) / (Upslope Segment Ruhe/ Upslope Kavum)). Ein MPRI $\leq 1,5$ wurde als relevante myokardiale Ischämie gewertet (Rieber et al. 2006).

Sowohl bei der qualitativen, als auch bei der semiquantitativen Auswertung wurde das Vorhandensein eines Late Gadolinium Enhancements (LGE), als Nachweis einer Infarktnarbe, berücksichtigt. Im Rahmen der visuellen Auswertung wurde in diesem Fall ein Perfusionsdefizit nur dann als relevant gewertet, wenn es den von einem LGE betroffenen Bereich überschreitet und reversibel ist. Bei der semiquantitativen Auswertung geschah dies, da sich ein LGE in den Perfusionsaufnahmen in der Regel als nicht reversibles Perfusionsdefizit darstellt, indirekt durch die Auswertungssoftware selbst im Rahmen der MPRI Berechnung. Alle evaluierten Myokardsegmente wurden entsprechend dem 16-Segmentmodell der American Heart Association den koronaren Versorgungsgebieten zugeordnet (siehe Abb. 1).



2.5 Herzkatheteruntersuchung

2.5.1 Gerät und Protokoll

Die Linksherzkatheteruntersuchung wurde nach Standard auf den klinisch zur Verfügung stehenden Herzkatheteranlagen der Firma Philips durchgeführt.

Sie wurde von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt, die gegenüber den zuvor erhobenen CMR Ergebnissen verblindet waren. Im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung wurden die Patienten gebeten 6 Stunden zuvor auf Nahrungs- sowie Flüssigkeitszufuhr zu verzichten. Bei Bedarf erhielten die Patienten Diazepam zur Sedierung. Während der Untersuchung fand eine kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter der Patienten mittels EKG, Puls-

und Blutdruckmessung statt. Zur Antikoagulation wurde unfraktioniertes Heparin verwendet. Nach Möglichkeit erfolgte die Linksherzkatheteruntersuchung mit einer 6 French Schleuse über die Arteria radialis nach modifizierter Seldingertechnik. Die Darstellung der Koronarien erfolgte bei fast allen Untersuchern mittels 5 French Tiger, und/oder 5 French Judkins Katheter. Alle Koronararterien wurden in mindestens zwei orthogonal zueinanderstehenden Ebenen dargestellt. Hierfür wurde das Röntgenkontrastmittel Imeron 350 manuell intrakoronar appliziert.

2.5.2 Auswertung

Eine Quantifizierung der Stenosegrade der digital gespeicherten Koronarangiogramme mittels quantitativer Koronaranalyse (2D-QCA) erfolgte mit Hilfe einer dezidierten Software (CAAS 5.9, Pie Medical Imaging, Maastricht, Niederlande) in allen Gefäßen mit einem Durchmesser $\geq 2\text{mm}$. Die Ergebnisse wurden von einem Untersucher, der bezüglich der Symptome und der Patientendaten verblindet war evaluiert. Ein Stenosegrad in einer Ebene $\geq 70\%$ wurde als relevant definiert. Dieser Wert hat sich im Rahmen von Vergleichen zwischen der funktionellen Darstellung der kardialen Perfusion zur Beurteilung des Schweregrades einer Stenose und einer rein anatomischen Evaluation mittels Stenosequantifikation in bisherigen Studien bewährt (Fihn et al. 2012).

2.6 Beispielhafte Auswertung eines Patienten

Abbildung 2 zeigt beispielhaft CMR- und Herzkatheteraufnahmen eines Patienten mit entsprechender Auswertung.

Ia und Ib zeigen ein durch Adenosinstress (Ia) induzierbares und in Ruhe (Ib) reversibles Perfusionsdefizit im basalen Abschnitt inferior und inferoseptal. Diese Aufnahmen dienen als Grundlage für die qualitative und semiquantitative Perfusionsauswertung. In diesem Fall ist das Perfusionsdefizit anhand dem 16-Segmentmodell der American Heart Association dem Perfusionsgebiet des RCA zuzuordnen.

IIa und IIb zeigen die Kontrastmittelaufnahme der sechs mittventrikulären Myokardsegmente der semiquantitativen Perfusionsauswertung durch Untersucher

1 und 2 und die Kontrastmittelpassage im linksventrikulären Kavum (hellblaue Linie) unter Adenosin-Stress (IIa) und in Ruhe (IIb).

IIIa zeigt die rechte Koronararterie in linksanterior obliquen Angulation mit einem dem signifikanten Perfusionsdefizit entsprechenden hochgradigen Stenose (73%) des RCA, ausgemessen in IIIb mittels QCA.

2.7 Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels handelsüblicher Software (MedCalc 12.1.4.0; Mariakerke, Belgien). Kontinuierliche Variablen wurden mittels D'Agostino-Pearson Tests auf Normalverteilung hin geprüft und anschließend mit Hilfe des two-tailed t Tests beurteilt. Die Darstellung dieser Ergebnisse erfolgt als Mittelwert \pm Standardabweichung. Kategoriale Daten werden als Zahl (%) aufgeführt und wurden mittels Fisher's exact-Test verglichen.

Die diagnostische Genauigkeit der beiden Untersucher im Vergleich zur Koronarangiographie wurde mittels Receiver Operator Analysen überprüft.

Die Interobserver-Reliabilität wurde mit Hilfe des Spearman Korrelationskoeffizienten (ρ) evaluiert. Zusätzlich wurde der Korrelationskoeffizient r berechnet.

Ein p Wert $<0,05$ wurde in allen Tests als statistisch signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakterisierung

Das Studienkollektiv besteht aus 53 Patienten, deren mittleres Alter $63,0 \pm 9,3$ Jahre beträgt. 32,1% des Kollektivs ist weiblich. Bei 34 (64,2%) der Patienten lag eine bereits diagnostizierte koronare Herzerkrankung mit Verdacht auf Progress vor. Die weitere Charakterisierung des Kollektivs erfolgte anhand vorliegender kardiovaskulärer Risikofaktoren, des Framingham 10 Jahres Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse, der kardialen Vorgeschichte und der Medikation. Genauere Informationen sind der Tabelle 3 zu entnehmen

Tabelle 3: Charakterisierung des Studienkollektives, bestehend aus Patienten mit erstmaligem Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung (KHK), sowie Patienten mit Verdacht auf einen Progress einer bereits bekannter KHK.

(Universitätsklinikum Ulm, 2012)

Studienpopulation	N=53
Alter, Jahren	63,0 ± 9,3
Weibliches Geschlecht, weiblich(%)	17 (32,1)
Body Mass Index, kg/m ²	27,4 ± 3,5
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Hypertonus, N (%)	42 (79,2)
Hypercholesterinämie, N (%)	36 (67,9)
Diabetes, N (%)	11 (20,8)
Nikotin, N (%)	8 (15,1)
Framingham 10 Jahres Risiko, %	13 ± 7
Kardiale Vorgeschichte	
Bekannte KHK, N (%)	34 (64,2)
Bekannte Eingefäßerkrankung, N (%)	5 (9,4)
Bekannte Mehrgefäßerkrankung N (%)	29 (54%)
Bekannter Myokardinfarkt, N (%)	18 (34,0)
Medikation	
β- Blocker, N (%)	34 (64,2)
AT1-Inhibitor/ ACE-Inhibitor, N (%)	39 (73,6)
Statin, N (%)	40 (75,5)
Thrombozytenaggregationshemmer, N (%)	46 (86,8)

Abbildung 3 zeigt eine Einteilung des Patientenkollektives nach dem Framingham Risk Score. 11,1 % der Patienten weisen ein sehr hohes (>20%) 10 Jahres Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses auf. 53,3% zeigen ein hohes (10-20%) und 28,9% ein mittleres (<10%) Risiko. 6,7% wiesen ein niedriges Risiko auf, wurden jedoch bei eindrücklicher klinischer Symptomatik nicht aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen.

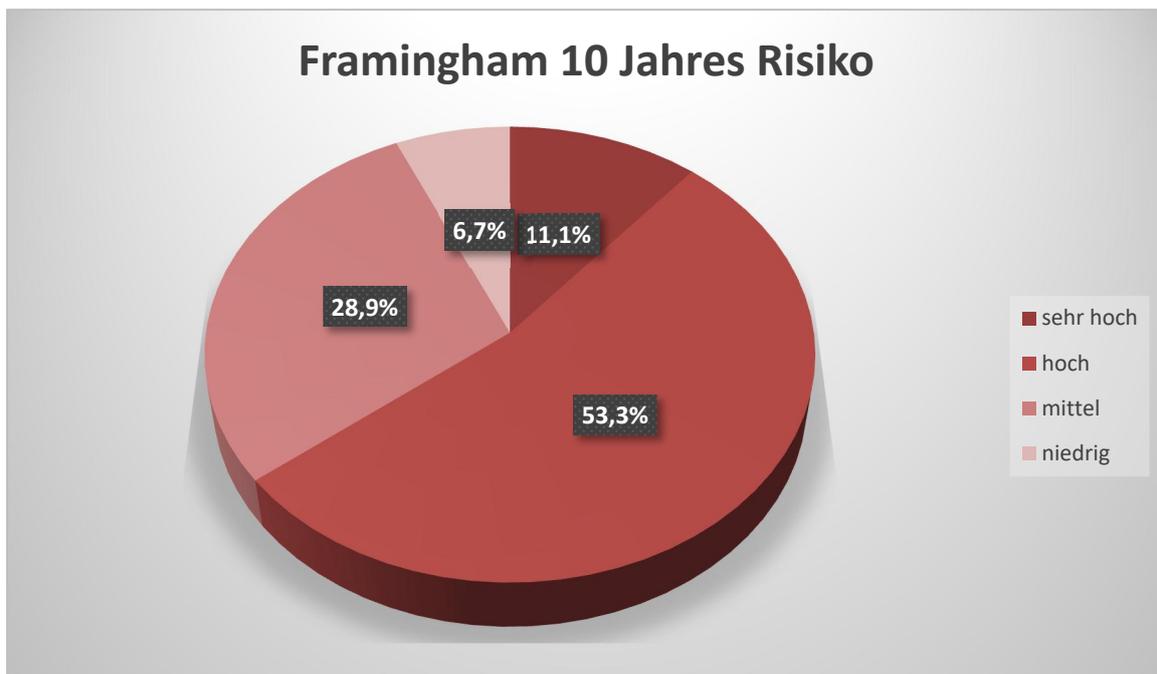


Abbildung 3: Einteilung des Patientenkollektives nach Framingham Risk Score.

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

3.2 Ergebnisse der Linksherzkatheteruntersuchung

Im Rahmen der quantitativen Auswertung der Koronarangiographie zeigt sich bei 25 Patienten (47,2%) eine signifikante Koronarstenose $\geq 70\%$. In zehn Fällen (19,0%) kann die Erstdiagnose einer koronaren Herzerkrankung gestellt werden. Bei 16 Patienten (30,2%) liegt eine Stenose von $\geq 70\%$ in einem der Koronargefäße vor. Bei neun Patienten (17,0%) zeigt sich eine Stenose von $\geq 70\%$ in mehr als einem der Koronargefäße (Tabelle 3). Insgesamt betrifft dies in 13 Fällen den RCA und in jeweils 11 Fällen den LAD, sowie den LCX. Bei neun Patienten (17,0%) kann durch die durchgeführte Linksherzkatheteruntersuchung eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen werden.

Tabelle 4: Quantitative Auswertung der Koronarangiographie des Studienkollektives.

KHK: Koronare Herzerkrankung

(Universitätsklinikum Ulm, 2012)

Quantitative Auswertung Koronarangiographie	N=53
Patienten mit Stenose $\geq 70\%$, N (%)	25 (47,2)
Patienten mit neu diagnostizierter KHK, N (%)	10 (19,0)
Patienten mit Stenose $\geq 70\%$ in einem Gefäß, N (%)	16 (30,2)
Patienten mit Stenose $\geq 70\%$ in mehreren Gefäßen, N (%)	9 (17,0)
Patienten mit Ausschluss KHK, N (%)	9 (17,0)

3.3 Kardiale Magnetresonanztomographie und Interobserver-Reliabilität

Jeder Patient wurde während der gesamten CMR Untersuchung mit Hilfe von EKG, Herzfrequenz- und Blutdruckmessung hämodynamisch überwacht. In den Funktionsaufnahmen weisen die Patienten im Mittel eine gute links- wie auch rechtsventrikuläre Pumpfunktion, sowie Normwerte bezüglich der myokardialen Masse auf (Hudsmith et al. 2005), dargestellt in Tabelle 5.

Tabelle 5:

Im Vergleich mit herzgesunden Probanden zeigen sich in dem hier vorliegenden Studienkollektiv, bestehend aus Patientin mit Verdacht auf Progress einer bekannten koronaren Herzerkrankung (KHK), oder mit neu aufgetretener KHK, eine gute links- wie auch rechtsventrikuläre Pumpfunktion, sowie normwertige links- und rechtsventrikuläre Massen vgl. Normwerte (Hudsmith et al. 2005).

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, %

LVEDVI: Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex, ml/m²

LVMI: Linksventrikulärer Massenindex, g/m²

RVEF: Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, %

RVEDVI: Rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumenindex, ml/m²

(Universitätsklinikum Ulm, 2012)

Ventrikuläre Volumina und Funktion	Studienpopulation, N=53	Normwerte
LVEF, %	61 ± 9	69 ± 6
LVEDVI, ml/m ²	81 ± 15	80 ± 13
LVMI, g/m ²	54 ± 10	59,2 ± 11
RVEF, %	63 ± 6	61 ± 6
RVEDVI, ml/m ²	72 ± 14	91 ± 16

Im Rahmen der semiquantitativen Auswertung der Perfusionsaufnahmen mittels MPRI und qualitativen Auswertung mussten auf Grund von nicht ausreichender Bildqualität insgesamt fünf Patienten ausgeschlossen werden. Die Auswertung der Perfusionsaufnahmen fand somit bei 48 Patienten statt. Bei zwei Patienten mussten wegen Überlagerung mit dem linksventrikulären Ausflusstrakt jeweils zwei Segmente aus der Wertung genommen werden.

Die Adenosin Perfusion dauerte im Mittel drei Minuten. 32 (60%) der Patienten gaben währenddessen Angina Pectoris artige Druckschmerzen, 36 (68%) Dyspnoe und 34 (64%) andere Symptome wie Wärmegefühl im Kopf, Kopfschmerzen und Schwindel an. Systolischer und diastolischer Blutdruck sanken signifikant. Die Herzfrequenz und das Rate Pressure Product (Herzfrequenz x systolischer Blutdruck) als Vorhersagewerte bezüglich der myokardialen Belastung und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs unter Belastung stiegen bei allen Patienten wie gewünscht signifikant an (Tabelle 6).

Tabelle 6: Hämodynamische Auswirkungen der Adenosingabe (n=53)

Rate Pressure Product (Herzfrequenz x systolischer Blutdruck)

* statistisch signifikant

(Universitätsklinikum Ulm, 2012)

	Ruhe	Adenosin	P
Systolischer Blutdruck (mmHg)	133 ± 20	127 ± 20	0,0063*
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	76 ± 14	72 ± 14	0,0434*
Herzfrequenz (Schläge pro min.)	64 ± 10	80 ± 13	<0,0001*
Rate Pressure Product	8,480 ± 1,710	10,180 ± 2,304	<0,0001*

Tabelle 7 ist eine Darstellung der Mittelwerte der myokardialen Perfusionsreserveindizes beider Untersucher dem entsprechen Perfusionsgebiet zugeordnet. Die mittels Spearman's Korrelationskoeffizient erfasste Interobserver-Reliabilität ist allen Perfusionsgebieten sehr hoch ($\rho = 0,92$ RCA; $\rho = 0,92$ LAD; $\rho = 0,93$ LCX). Alle Spearman's Korrelationskoeffizienten erreichen mit einem p Wert $< 0,0001$ statistische Signifikanz.

Tabelle 7: Darstellung der Interobserver-Reliabilität des myokardialen Perfusionsreserveindex (MPRI: (Upslope Segment Adenosin/ Upslope Kavum) / (Upslope Segment Ruhe/ Upslope Kavum)). Dieser beschreibt entsprechend der Formel die Perfusion des Myokards unter Stress im Vergleich zur Perfusion des Myokardes unter Ruhebedingungen. (n=48)

RCA: Right coronary artery

LAD: Left anterior descending

LCX: Left circumflex

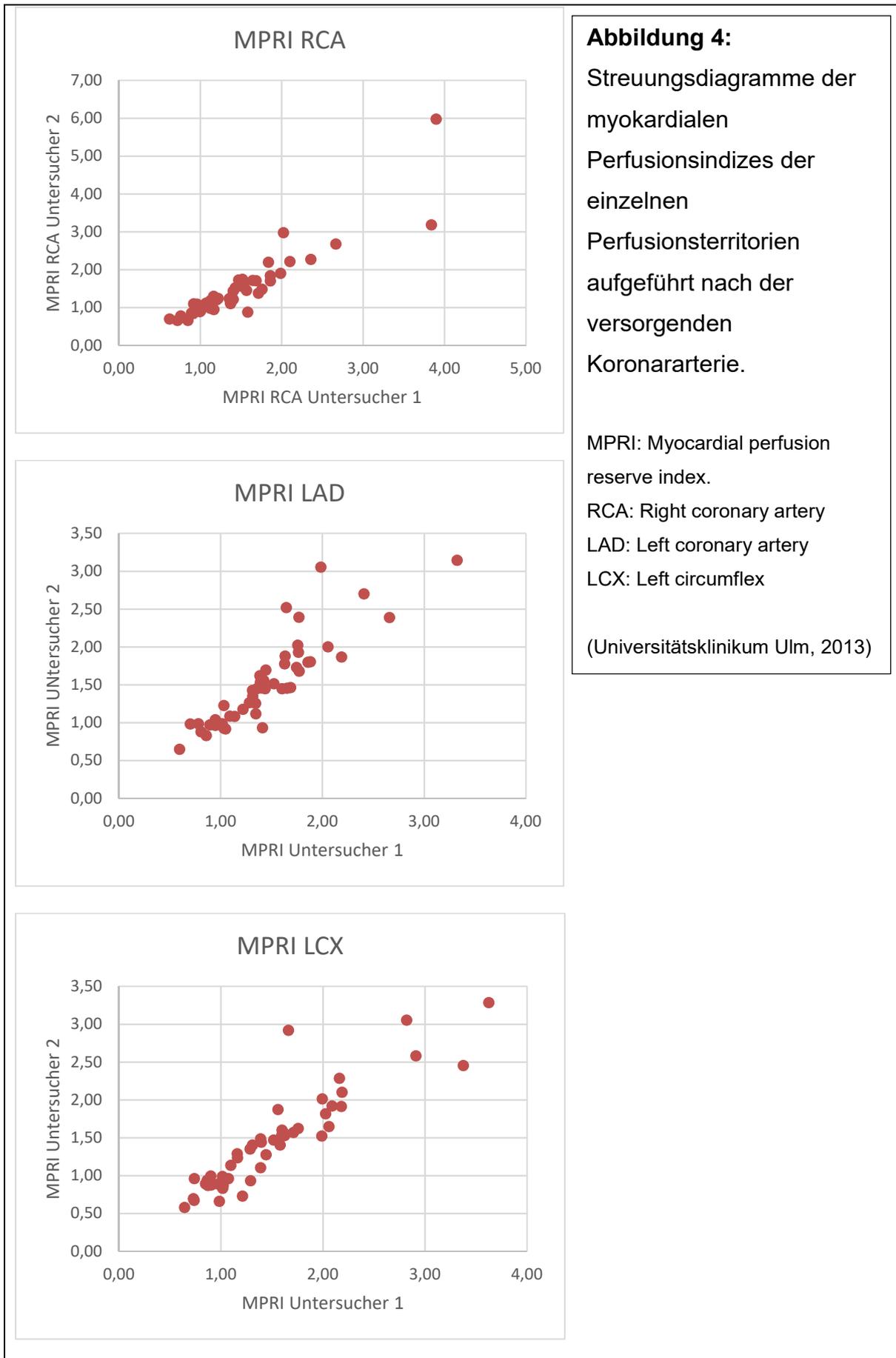
MPRI: Myocardial perfusion reserve index.

* statistisch signifikant

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Perfusions- gebiet	MPRI Untersucher 1	MPRI Untersucher 2	Spearman's Korrelationskoeffizient (ρ)	P
RCA	1,47 \pm 0,66	1,49 \pm 0,87	0,92 (95% CI 0,86-0,95)	$< 0,0001^*$
LAD	1,47 \pm 0,51	1,53 \pm 0,57	0,92 (95% CI 0,85-0,95)	$< 0,0001^*$
LCX	1,52 \pm 0,66	1,45 \pm 0,64	0,93 (95% CI 0,88-0,96)	$< 0,0001^*$

Abbildung 4 zeigt ein Streudiagramm mit einer hohen Übereinstimmung der myokardialen Perfusionsreserveindizes beider Untersucher in allen Koronarterritorien mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,91$ ($p < 0,0001$) im Perfusionsgebiet des RCA, $r = 0,88$ ($p < 0,0001$) in dem des LAD, $r = 0,90$ ($p < 0,0001$) in dem des LCX.



3.4 Quantitative Koronaranalyse und diagnostische Genauigkeit

Tabelle 8 ist eine Darstellung der Sensitivität und Spezifität, des positiv und negativ prädiktiven Wertes sowie der diagnostischen Genauigkeit der qualitativen und semiquantitativen Perfusionsauswertung beider Untersucher. Hierbei schneiden die mittels MPRI ermittelten Ergebnisse im Vergleich zu den visuell bestimmten Ergebnissen vor allem im Perfusionsgebiet des LCX schlechter ab.

Tabelle 8: Sensitivität und Spezifität qualitativer und semiquantitativer Perfusionsauswertung im Vergleich zu quantitativer Koronarangiographie (N=48).

PPW: Positiv prädiktiver Wert

NPW: Negativ prädiktiver Wert

MPRI: Myocardial Perfusion Reserve Index

RCA: Right coronary artery

LAD: Left anterior descending

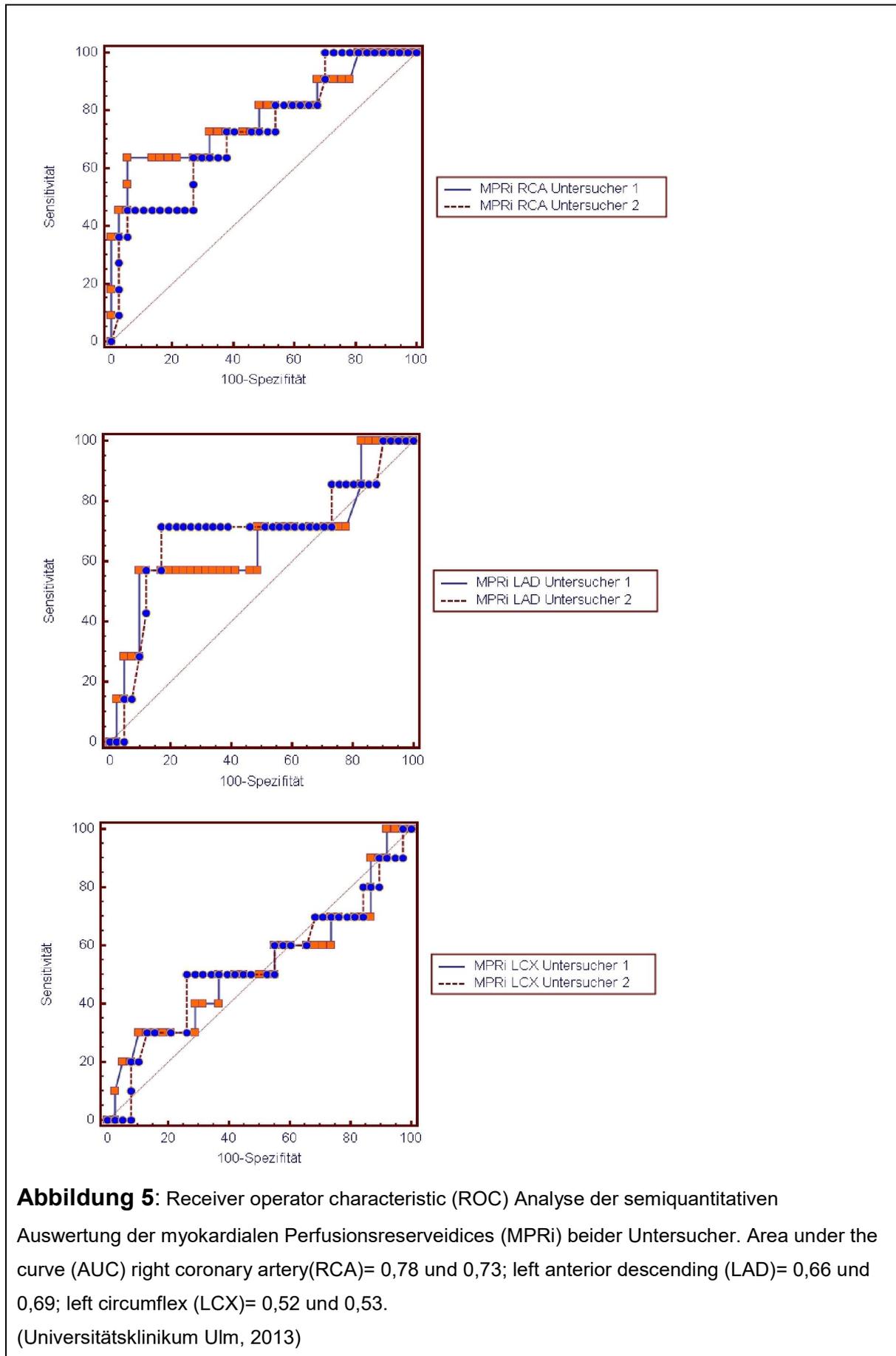
LCX: Left circumflex

(Universitätsklinikum Ulm, 2013)

Gefäß	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Diagnostische Genauigkeit
Visuell					
RCA	100%	81%	61%	100%	86%
LAD	86%	90%	60%	97%	83%
LCX	100%	95%	83%	100%	95%
MPRI Untersucher 1					
RCA	82%	46%	31%	89%	62%
LAD	71%	44%	18%	90%	56%
LCX	50%	45%	19%	77%	48%
MPRI Untersucher 2					
RCA	82%	41%	29%	88%	60%
LAD	71%	46%	19%	90%	57%
LCX	60%	42%	21%	80%	51%

Im Rahmen der Perfusionsauswertung durch Untersucher 1 fallen 100% der Patienten mit Mehrgefäß- und 61,5% der Patienten mit Eingefäßerkkrankung durch einen pathologischen MPRI von $\leq 1,5$ auf und können somit als richtig positiv erkannt werden. Der Anteil der mittels MPRI als richtig negativ ermittelten Patienten bei denen im Rahmen der Koronarangiographie eine Stenose $\geq 70\%$ ausgeschlossen wurde, ist deutlich geringer. Hier sind es lediglich 35,7%. Demzufolge wurden 64,3% dieser Patienten falsch positiv erkannt. Dies spiegelt sich in der hohen Sensitivität und niedrigen Spezifität der Ergebnisse in Tabelle 8 wieder.

Die Receiver operator characteristic (ROC) Analysen der MPRI beider Untersucher, dargestellt in Abbildung 5, weisen keine relevanten Unterschiede auf. Die Area under the curve (ROC AUC) für das Perfusionsgebiet des RCA beträgt 0,78 und 0,73, 0,66 und 0,69 für das des LAD, sowie 0,52 und 0,53 für das Territorium des LCX.



4. Diskussion

4.1 Interobserver-Reliabilität

Es existieren nur wenige Daten bezüglich der Interobserver-Reliabilität der quantitativen Perfusionsauswertung bei 1,5 Tesla. Meinem besten Wissen nach ist dies die erste Studie, die die Interobserver-Reliabilität der quantitativen Perfusionsauswertung bei 3 Tesla beschreibt.

Obwohl die 3 Tesla CMR in vielen Aspekten, wie dem Signal zu Rausch- und Kontrast zu Rausch Verhältnis, der 1,5 Tesla CMR überlegen zu sein scheint, stellt sich die Frage, ob nicht die potentiell höhere Anzahl an Artefakten (Dietrich et al. 2008) diese Vorteile zunichtemacht und ob die Interobserver-Reliabilität bei 3 Tesla mit der Interobserver-Reliabilität bei 1,5 Tesla konkurrieren kann. In der Literatur wird bei 1,5 Tesla eine Interobserver-Reliabilität von $\kappa=0,66$ (Patel et al. 2010), von $\kappa=0,73$ (Muhling et al. 2001) und $r=0,93$ (Chih et al. 2010) bei recht kleinen Kollektiven ($n=10-20$) beschrieben. Im Rahmen unserer Studie ließ sich eine hohe Interobserver-Reliabilität der myokardialen Perfusionsreserveindizes bei 3 Tesla in allen Perfusionsterritorien demonstrieren ($r=0,91$ RCA, $r=0,91$ LAD, $r=0,90$ LCX) bei einem, im Vergleich zu den aktuell verfügbaren Studien, größeren Kollektiv ($n=48$). Somit scheint die Interobserver-Reliabilität bei 3 Tesla mit der in der Literatur beschriebenen bei 1,5 Tesla zu korrelieren.

4.2 Diagnostische Genauigkeit und prognostische Relevanz

Die mittels MPRI ermittelte diagnostische Genauigkeit erreichte gute Werte im Perfuionsgebiet der RCA, reduzierte Werte im Bereich des LAD und eine lediglich geringe diagnostische Genauigkeit im Perfuionsterritorium des LCX. Die Problematik der geringeren diagnostischen Genauigkeit im Perfuionsterritorium des LCX korreliert mit Beobachtungen, die bereits in vorhergehenden Studien gemacht worden sind (Cheng et al. 2007). Eine mögliche Ursache der reduzierten diagnostischen Genauigkeit in der inferolateralen Myokardregion könnte das auf Grund der größeren Distanz zur Oberflächenspule schlechtere Signal zu Rausch Verhältnis sein (Muhling et al. 2001; Bottomley et al. 1997).

Im Vergleich mit der visuellen Auswertung weist die semiquantitative Perfusionsauswertung eine geringere diagnostische Genauigkeit auf. Dies ist hauptsächlich auf die geringere Spezifität der semiquantitativen Auswertung zurückzuführen.

Im Jahr 2013 wurde eine Metaanalyse über die prognostische Relevanz eines pathologischen Stress-CMRs bei Patienten mit bekannter KHK oder Verdacht auf eine KHK publiziert. Sie zeigt, dass Patienten mit einem pathologischen Stress-CMR, verglichen mit Patienten ohne pathologisches Stress-CMR, ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarktes, das Eintreten eines Kardiovaskulären Todes, oder eines kombinierten Endpunktes aufweisen ($p < 0,0001$) (Lipinski et al. 2013). Interessant ist, dass auch bei Patienten ohne diagnostizierte KHK eine verringerte Perfusionsreserve mit einem erhöhten Framingham 10 Jahres Risiko für das Eintreten eines Kardiovaskulären Ereignisses, und somit einer schlechteren Prognose als bei einem Normalbefund einhergeht ($p < 0,0001$) (Wang et al. 2006).

Es wird bisher davon ausgegangen, dass eine erniedrigte Perfusionsreserve bei Patienten mit Ausschluss einer höhergradigen Stenose in der Koronarangiographie auf eine endotheliale Dysfunktion oder eine mikrovaskuläre Erkrankung zurückzuführen ist (Yokoyama et al. 1999). Ursächlich hierfür können beispielsweise ein arterieller Hypertonus, ein Diabetes mellitus, oder eine Hyperlipoproteinämie sein (Wang et al. 2006; Di Carli et al. 2003; Yilmaz et al. 2010), die selbst wiederum eigenständige kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellen.

Die fraktionelle Flussreserve (FFR) wird von vielen Untersuchern als sehr sensitive Untersuchungsmethode zur Evaluation einer Koronarstenose angesehen, da sie, anders als die quantitative Koronaranalyse, nicht ausschließlich eine anatomische, sondern viel mehr eine funktionelle Beurteilung des Stenosegrades ermöglicht.

Eine Studie, die sich im Rahmen der Koronarangiographie mit der diagnostischen Genauigkeit der 2D- und 3D-QCA im Vergleich zur fraktionellen Flussreserve auseinandergesetzt hat, zeigt, dass lediglich eine geringe Korrelation, mit besten Werten für den mittleren luminalen Durchmesser $r=0,58$, zwischen der auch in unserer Studie verwendeten 2D-QCA und der FFR besteht (Yong et al. 2011). Aktuelle Studien zeigen des Weiteren, dass eine unter Berücksichtigung der FFR

durchgeführte Koronarintervention einer Koronarintervention aufgrund einer mittels QCA festgelegten relevanten Stenose bezüglich der Verhinderung eines Myokardinfarktes und Reduzierung der Mortalität überlegen ist (Pijls et al. 2010; Tonino et al. 2009).

Die myokardiale Perfusionsreserve ist wie die FFR ein diagnostisches Mittel zur Beurteilung der funktionellen Signifikanz einer Koronaren Herzerkrankung, was die in unserer Studie vorliegende geringe Übereinstimmung des MPRI mit der 2D-QCA erklären kann. Der myokardiale Perfusionsindex weist laut Studien sowohl bei 1,5 (Huber et al. 2012) wie auch bei 3 Tesla (Lockie et al. 2011; Bernhardt et al. 2012) eine hohe diagnostische Genauigkeit im Vergleich mit der FFR auf, und könnte somit als nichtinvasive Alternative zur FFR Verwendung bei der Diagnosestellung einer signifikanten, interventionsbedürftigen Koronarstenose finden.

Die semiquantitative Auswertung von Perfusionsaufnahmen mittels MPRI ist eine gute Möglichkeit zur Diagnosestellung einer koronaren Herzerkrankung im Rahmen von Studien. Ein Vorteil dieser Art der Auswertung ist die bessere Objektivierbarkeit, sowie die Verringerung der Abhängigkeit des Testergebnisses von der Vorerfahrung des Untersuchers. In bisherigen Studien finden, unter anderem je nach Ausführungsprotokoll und Zielsetzung, beziehungsweise Darstellung ab einem bestimmten Stenosegrad ($\geq 50\%$, $\geq 70\%$), oder ab einer FFR $< 0,75$, unterschiedliche Cutoffs Verwendung (Patel et al. 2010; Bernhardt et al. 2012; Futamatsu et al. 2007; Costa et al. 2007; Al-Saadi et al. 2000). Aktuell gibt es noch keine konkreten Richtlinien bezüglich der Auswahl der zu nutzenden Software, kein einheitliches Ausführungs-, sowie kein klares Prozedereprotokoll für die Nutzung des MPRI zur Diagnose einer relevanten koronaren Herzerkrankung. Des Weiteren ist die semiquantitative Perfusionsauswertung mittels MPRI zurzeit noch mit einem hohen zeitlichen Aufwand verbunden. Diese Dinge müssen meiner Meinung nach noch verbessert werden, bevor sich der MPRI als diagnostisches Mittel auch im klinischen Alltag durchsetzen kann.

4.3 Limitationen

Eine bei der Interpretation der im Rahmen dieser Arbeit vorgelegten Ergebnisse zu beachtende Limitation ist das recht kleine Studienkollektiv (n=59), wobei die Studienpopulation im Vergleich zu den bereits vorliegenden Studien bei niedrigerer MRT Feldstärke deutlich höher ist.

Patienten mit aortokoronarem Bypass oder künstlicher Herzklappe wurden aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen. Im Rahmen der CMR Untersuchung mussten zusätzlich drei Patienten wegen Adipositas nachträglich ausgeschlossen werden. Die Studienergebnisse sind möglicher Weise nicht auf diese Patientengruppen übertragbar, was eine weitere Limitation darstellen könnte.

Des Weiteren mussten im Rahmen der Perfusionsauswertung weitere fünf Patienten wegen nicht ausreichender Bildqualität ausgeschlossen werden. Bei zwei weiteren Patienten wurden jeweils zwei Segmente auf Grund von Überlagerung mit dem linksventrikulären Ausflusstrakt nicht mit in die Auswertung aufgenommen. Dies diente der Sicherstellung einer guten, verlässlichen semiquantitativen Perfusionsanalyse, nichtsdestotrotz kann dies eine weitere Limitation unserer Studie im Sinne eines Selektionsbias darstellen.

Die in unserer Studie als Referenzwert genutzte zweidimensionale quantitative Koronarangiographie berücksichtigt keine hintereinandergeschalteten Stenosen und tendiert dazu, den Schweregrad einer Stenose zu über- und die Länge einer Stenose zu unterschätzen. Sie ist, wie schon in der Diskussion dargelegt, auch bei nachgewiesener guter Übereinstimmung mit der visuellen Perfusionsauswertung ein rein anatomisches Diagnoseinstrument. Ob es tatsächlich einen großen Unterschied darstellt, den MPRI mit der FFR anstatt mit der QCA zu vergleichen, müsste in weiterführenden Studien genauer eruiert werden.

5. Zusammenfassung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) zählt zu den wichtigsten Erkrankungen der heutigen Gesellschaft. Sie und ihre Folgeerkrankungen, die chronisch ischämische Herzkrankheit und der akute Myokardinfarkt führen noch immer die Todesursachenstatistik in Deutschland an. Hieraus resultieren die Bestrebungen der Kardiologischen Gesellschaften nach einer Optimierung der KHK Risikoeinschätzung und Diagnostik mit der Zielsetzung eines sicheren Herausfilterns gefährdeter Patienten, die von einer Revaskularisierung profitieren. Diesbezüglich gewinnen nichtinvasive Untersuchungsverfahren in dem Diagnosealgorithmus der europäischen und amerikanischen Leitlinien bei Patienten mit stabiler Angina pectoris immer mehr an Bedeutung.

Die kardiale Magnetresonanzbildgebung (CMR) ist eines dieser Verfahren. Sie zählt in diesem Bereich zu den Verfahren mit der höchsten diagnostischen Genauigkeit.

Ziel dieser Arbeit war es die Interobserver-Reliabilität der CMR Untersuchung bei einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla zu evaluieren, die bisher nur bei 1,5 Tesla untersucht worden ist, sowie die diagnostische Genauigkeit der qualitativen und semiquantitativen Ischämieauswertung der Perfusionsaufnahmen im Vergleich zur quantitativen Koronarstenoseauswertung (QCA) zu beurteilen.

Insgesamt wurden 53 Patienten in einem 3 Tesla CMR vor elektiver Koronarangiographie untersucht. Die qualitative Auswertung der Perfusionsaufnahmen erfolgte visuell durch zwei Untersucher im Konsens. Die semiquantitative Auswertung der Perfusionsaufnahmen erfolgte durch zwei voneinander unabhängige Untersucher mittels handelsüblicher Kliniksoftware bei insgesamt 48 Patienten. Hierfür wurde die myokardiale Perfusionsreserve mit Hilfe des Myocardial Perfusion Reserve Index (MPRI) berechnet. Ein $MPRI \leq 1,5$ wurde als relevantes Perfusionsdefizit gewertet. Die Auswertung der digital gespeicherten Koronarangiogramme der Linksherzkatheteruntersuchungen erfolgte durch einen Untersucher mittels quantitativer Koronaranalyse (QCA) mit Hilfe einer dezidierten Software. Eine Lumenreduktion in einer Ebene $\geq 70\%$ (2D-QCA) wurde als relevant gewertet.

Im Rahmen dieser Studie ließ sich eine hohe Interobserver-Reliabilität des MPRI bei 3 Tesla in allen Perfusionsterritorien demonstrieren ($r=0,91$ Arteria coronaria dextra (RCA), $r=0,91$ Arteria coronaria sinistra (LAD), $r=0,90$ Ramus circumflexus (LCX)).

Im Perfusionsgebiet der RCA erreichte die mittels MPRI ermittelte diagnostische Genauigkeit gute Werte. Im Bereich des LAD zeigte sich eine reduzierte diagnostische Genauigkeit. Im Perfusionsterritorium des LCX zeigte sich eine lediglich geringe diagnostische Genauigkeit. Verantwortlich hierfür machen einige Studien die größere Distanz zur Oberflächenspule und ein schlechteres Signal zu Rausch Verhältnis. Neuere Studien zeigen zudem, dass selbst falsch positive Werte bei Patienten ohne KHK im Vergleich zu Patienten mit einem Normalbefund mit einem erhöhten Framingham 10 Jahres Risiko für das Eintreten kardiovaskulärer Ereignisse, und somit einer schlechteren Prognose einhergehen.

Die Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) während einer Herzkatheteruntersuchung ermöglicht wie der MPRI und anders als die 2D-QCA, eine funktionelle Beurteilung des Stenosegrades. Eine aktuelle Studie zeigt, dass lediglich eine geringe Korrelation zwischen der auch in unserer Studie verwendeten 2D-QCA und der FFR besteht. Dies könnte die in unserer Studie vorliegende geringe Übereinstimmung des MPRI mit der 2D-QCA erklären. Demzufolge könnte der MPRI eine nichtinvasive Alternative zu FFR bei der Diagnosestellung einer interventionsbedürftigen KHK darstellen.

Die CMR mit dem MPRI ist ein exzellentes Diagnoseinstrument mit großem Potential. Wir verstehen noch nicht ganz alle Mechanismen, die hinter einem pathologischen MPRI stecken können, sehen aber immer deutlicher, dass auch die aus einem Vergleich mit anderen Referenzmethoden resultierenden falsch positive Ergebnisse eine prognostische Relevanz zu haben scheinen. All dies bestärkt uns in der Annahme, dass dies ein vielversprechendes Feld der Forschung darstellt und im klinischen Alltag großen Nutzen verspricht.

6. Literaturverzeichnis

1. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, Klimek W, Oswald H, Fleck E: Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance *Circulation*, 101: 1379-1383 (2000)
2. Araoz P A, Glockner J F, McGee K P, Potter D D, Jr, Valeti V U, Stanley D W, Christian T F: 3 Tesla MR imaging provides improved contrast in first-pass myocardial perfusion imaging over a range of gadolinium doses *J.Cardiovasc.Magn.Reson.*, 7: 559-564 (2005)
3. Assmann G, Cullen P, Schulte H: Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study *Circulation*, 105: 310-315 (2002)
4. Bernhardt P, Walcher T, Rottbauer W, Wohrle J: Quantification of myocardial perfusion reserve at 1.5 and 3.0 Tesla: a comparison to fractional flow reserve *Int.J.Cardiovasc.Imaging*, 28: 2049-2056 (2012)
5. Bonzel T, Erbel R, Hamm C, Levenson B, Neumann F, Rupprecht H, Zahn R: Perkutane Koronarinterventionen (PCI). *Clin.Res.Cardiol.*, 97: 513-547 (2008)
6. Bottomley P A, Lugo Olivieri C H, Giaquinto R: What is the optimum phased array coil design for cardiac and torso magnetic resonance? *Magn.Reson.Med.*, 37: 591-599 (1997)
7. Cheng A S, Pegg T J, Karamitsos T D, Searle N, Jerosch-Herold M, Choudhury R P, Banning A P, Neubauer S, Robson M D, Selvanayagam J B: Cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging at 3-tesla for the detection of coronary artery disease: a comparison with 1.5-tesla *J.Am.Coll.Cardiol.*, 49: 2440-2449 (2007)
8. Chih S, Macdonald P S, Feneley M P, Law M, Graham R M, McCrohon J A: Reproducibility of adenosine stress cardiovascular magnetic resonance in multi-vessel symptomatic coronary artery disease *J.Cardiovasc.Magn.Reson.*, 12: 42-429X-12-42 (2010)

9. Costa M A, Shoemaker S, Futamatsu H, Klassen C, Angiolillo D J, Nguyen M, Siuciak A, Gilmore P, Zenni M M, Guzman L, Bass T A, Wilke N: Quantitative magnetic resonance perfusion imaging detects anatomic and physiologic coronary artery disease as measured by coronary angiography and fractional flow reserve *J.Am.Coll.Cardiol.*, 50: 514-522 (2007)
10. D'Agostino RB S, Vasan R S, Pencina M J, Wolf P A, Cobain M, Massaro J M, Kannel W B: General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study *Circulation*, 117: 743-753 (2008)
11. Dewey M, Richter W S, Lembcke A, Hamm B, Borges A C: Noninvasive diagnosis of coronary artery disease *Med.Klin.(Munich)*, 99: 57-64 (2004)
12. Di Carli M F, Janisse J, Grunberger G, Ager J: Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes *J.Am.Coll.Cardiol.*, 41: 1387-1393 (2003)
13. Dietrich O, Reiser M F, Schoenberg S O: Artifacts in 3-T MRI: physical background and reduction strategies *Eur.J.Radiol.*, 65: 29-35 (2008)
14. Dietz R, Rauch B: Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz-und Kreislaufforschung (DGK). *Zeitschrift für Kardiologie*, 92: 501-521 (2003)
15. Donner-Banzhoff N, Held K, Laufs U, Trappe H, Werdan K, Zerkowski H: , Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK. [Homepage of Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften], [Online] 01.07.2013, 2013-last update. Available: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl-khk-lang-2auflage-version1.pdf> [24.07.2014, 2014]
16. Elkington A G, Gatehouse P D, Ablitt N A, Yang G Z, Firmin D N, Pennell D J: Interstudy reproducibility of quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance *J.Cardiovasc.Magn.Reson.*, 7: 815-822 (2005)

17. Fihn S D, Gardin J M, Abrams J, Berra K, Blankenship J C, Dallas A P, Douglas P S, Foody J M, Gerber T C, Hinderliter A L, King S B,3rd, Kligfield P D, Krumholz H M, Kwong R Y, Lim M J, Linderbaum J A, Mack M J, Munger M A, Prager R L, Sabik J F, Shaw L J, Sikkema J D, Smith C R,Jr, Smith S C,Jr, Spertus J A, Williams S V, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons *J.Am.Coll.Cardiol.*, 60: e44-e164 (2012)
18. Futamatsu H, Wilke N, Klassen C, Shoemaker S, Angiolillo D J, Siuciak A, Morikawa-Futamatsu K, Suzuki N, von Ziegler F, Bass T A, Costa M A: Evaluation of cardiac magnetic resonance imaging parameters to detect anatomically and hemodynamically significant coronary artery disease *Am.Heart J.*, 154: 298-305 (2007)
19. Gerber B L, Raman S V, Nayak K, Epstein F H, Ferreira P, Axel L, Kraitchman D L: Myocardial first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance: history, theory, and current state of the art *J.Cardiovasc.Magn.Reson.*, 10: 18-429X-10-18 (2008)
20. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V: Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis *Circulation*, 80: 87-98 (1989)
21. Goykhman P, Mehta P K, Agarwal M, Shufelt C, Slomka P J, Yang Y, Xu Y, Shaw L J, Berman D S, Merz N B, Thomson L E: Reproducibility of myocardial perfusion reserve - variations in measurements from post processing using commercially available software *Cardiovasc.Diagn.Ther.*, 2: 268-277 (2012)

22. Hamm C W, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schachinger V, Terres W, Voelker W: Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clinical research in cardiology*, 97: 925 (2008)
23. Hamon M, Fau G, Nee G, Ehtisham J, Morello R, Hamon M: Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease *J.Cardiovasc.Magn.Reson.*, 12: 29-429X-12-29 (2010)
24. Heijenbrok-Kal M H, Fleischmann K E, Hunink M G: Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance *Am.Heart J.*, 154: 415-423 (2007)
25. Huber A, Sourbron S, Klauss V, Schaefer J, Bauner K U, Schweyer M, Reiser M, Rummeny E, Rieber J: Magnetic resonance perfusion of the myocardium: semiquantitative and quantitative evaluation in comparison with coronary angiography and fractional flow reserve *Invest.Radiol.*, 47: 332-338 (2012)
26. Hudsmith L E, Petersen S E, Francis J M, Robson M D, Neubauer S: Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J.Cardiovasc.Magn.Reson.*, 7: 775-782 (2005)
27. Lipinski M J, McVey C M, Berger J S, Kramer C M, Salerno M: Prognostic value of stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis *J.Am.Coll.Cardiol.*, 62: 826-838 (2013)
28. Lockie T, Ishida M, Perera D, Chiribiri A, De Silva K, Kozerke S, Marber M, Nagel E, Rezavi R, Redwood S, Plein S: High-resolution magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0-Tesla to detect hemodynamically significant coronary stenoses as determined by fractional flow reserve *J.Am.Coll.Cardiol.*, 57: 70-75 (2011)

29. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira J R, Gersh B J, Gitt A K, Hulot J S, Marx N, Opie L H, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart D P, van der Wall E E, Vrints C J, ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano J L, Achenbach S, Baumgartner H, Bax J J, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes A W, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli M F, Ponikowski P, Sirnes P A, Tamargo J L, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys M J, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey J R, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James S K, Kervinen K, Kolh P, Kristensen S D, Lancellotti P, Maggioni A P, Piepoli M F, Pries A R, Romeo F, Ryden L, Simoons M L, Sirnes P A, Steg P G, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano J L: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology *Eur.Heart J.*, 34: 2949-3003 (2013)
30. Muhling O M, Dickson M E, Zenovich A, Huang Y, Wilson B V, Wilson R F, Anand I S, Seethamraju R T, Jerosch-Herold M, Wilke N M: Quantitative magnetic resonance first-pass perfusion analysis: inter- and intraobserver agreement *J.Cardiovasc.Magn.Reson.*, 3: 247-256 (2001)
31. Patel A R, Antkowiak P F, Nandalur K R, West A M, Salerno M, Arora V, Christopher J, Epstein F H, Kramer C M: Assessment of advanced coronary artery disease: advantages of quantitative cardiac magnetic resonance perfusion analysis *J.Am.Coll.Cardiol.*, 56: 561-569 (2010)
32. Pijls N H, Fearon W F, Tonino P A, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd K G, Ver Lee P N, MacCarthy P A, De Bruyne B, FAME Study Investigators: Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study *J.Am.Coll.Cardiol.*, 56: 177-184 (2010)

33. Rieber J, Huber A, Erhard I, Mueller S, Schweyer M, Koenig A, Schiele T M, Theisen K, Siebert U, Schoenberg S O, Reiser M, Klauss V: Cardiac magnetic resonance perfusion imaging for the functional assessment of coronary artery disease: a comparison with coronary angiography and fractional flow reserve Eur.Heart J., 27: 1465-1471 (2006)
34. Ryan T J: The coronary angiogram and its seminal contributions to cardiovascular medicine over five decades Circulation, 106: 752-756 (2002)
35. Schuijf J D, Poldermans D, Shaw L J, Jukema J W, Lamb H J, de Roos A, Wijns W, van der Wall E E, Bax J J: Diagnostic and prognostic value of non-invasive imaging in known or suspected coronary artery disease Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging, 33: 93-104 (2006)
36. Schwitter J, Wacker C M, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettle K, Schonberg S O, Debl K, Strohm O, Ahlstrom H, Dill T, Hoebel N, Simor T, MR-IMPACT investigators: Superior diagnostic performance of perfusion-cardiovascular magnetic resonance versus SPECT to detect coronary artery disease: The secondary endpoints of the multicenter multivendor MR-IMPACT II (Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary Artery Disease Trial) J.Cardiovasc.Magn.Reson., 14: 61 (2012)
37. Statistisches Bundesamt Wiesbaden: , Todesursachen in Deutschland 2014. 06.01.2016, 2016-last update. Available: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400147004.pdf;jsessionid=A2B9B8346121CDF21824454F6FD25624.cae4?_blob=publicationFile2016]
38. Tonino P A, De Bruyne B, Pijls N H, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd K G, Ver Lee P N, MacCarthy P A, Fearon W F, FAME Study Investigators: Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention N.Engl.J.Med., 360: 213-224 (2009)
39. Walcher T, Ikuye K, Rottbauer W, Wohrle J, Bernhardt P: Is contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging at 3 T superior to 1.5 T for detection of coronary artery disease? Int.J.Cardiovasc.Imaging, 29: 355-361 (2013)

40. Wang L, Jerosch-Herold M, Jacobs D R, Jr, Shahar E, Detrano R, Folsom A R, MESA Study Investigators: Coronary artery calcification and myocardial perfusion in asymptomatic adults: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) *J.Am.Coll.Cardiol.*, 48: 1018-1026 (2006)
41. Wen H, Denison T J, Singerman R W, Balaban R S: The intrinsic signal-to-noise ratio in human cardiac imaging at 1.5, 3, and 4 T *J.Magn.Reson.*, 125: 65-71 (1997)
42. Wiesner G, Grimm J, Bittner E: Vorausberechnungen des Herzinfarktgeschehens in Deutschland Zur Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz bis zum Jahre 2050. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 45: 438-445 (2002)
43. Yilmaz A, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Voehringer M, Ong P, Hill S, Kispert E M, Seebo M, Sechtem U: Diagnostic value of perfusion cardiovascular magnetic resonance in patients with angina pectoris but normal coronary angiograms assessed by intracoronary acetylcholine testing *Heart*, 96: 372-379 (2010)
44. Yokoyama I, Momomura S, Ohtake T, Yonekura K, Yang W, Kobayakawa N, Aoyagi T, Sugiura S, Yamada N, Ohtomo K, Sasaki Y, Omata M, Yazaki Y: Improvement of impaired myocardial vasodilatation due to diffuse coronary atherosclerosis in hypercholesterolemics after lipid-lowering therapy *Circulation*, 100: 117-122 (1999)
45. Yong A S, Ng A C, Brieger D, Lowe H C, Ng M K, Kritharides L: Three-dimensional and two-dimensional quantitative coronary angiography, and their prediction of reduced fractional flow reserve *Eur.Heart J.*, 32: 345-353 (2011)
46. Zhou T, Yang L F, Zhai J L, Li J, Wang Q M, Zhang R J, Wang S, Peng Z H, Li M, Sun G: SPECT myocardial perfusion versus fractional flow reserve for evaluation of functional ischemia: a meta analysis *Eur.J.Radiol.*, 83: 951-956 (2014)

7. Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Peter Bernhardt für seine gute Betreuung, seine Geduld und sein Engagement.

Ich bedanke mich bei dem Team des Kardio-MRTs, den MTAs und insbesondere bei Lisa Schaaf für die gegenseitige Motivation und ihre tatkräftige Unterstützung bei der Datenauswertung.

Mein Dank gilt auch Prof. Dr. rer. nat. Volker Rasche und Dr. rer. med. Axel Bornstedt für ihre Unterstützung in technischen Fragen.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich auch bei Malte Schütz und meiner Familie für ihre Motivation und das geduldige Korrekturlesen.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Katharina Jutta Ikuye
Geburtsdatum: 27.05.1988
Geburtsort: Tübingen

Schulbildung

09/2000-07/2004 Johannes-Althusius-Gymnasium, Emden
09/2004-05/2005 Caterham High School, Clayhall Großbritannien
05/2005-07/2007 Johannes-Althusius-Gymnasium, Emden, Abschluss mit dem Abitur.

Studium

10/2007-12/2013 Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm
09/2009 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
12/2013 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

08/2012-12/2012 Allgemeinchirurgie: New Somerset Hospital, Kapstadt Südafrika
12/2012-04/2013 Gynäkologie und Geburtshilfe: Spital Linth, Uznach Schweiz
04/2013-07/2013 Innere Medizin: Bundeswehrkrankenhaus Ulm

Promotion

Institut: Klinik für Innere Medizin II Universitätsklinikum Ulm bei Prof. Dr. Peter Bernhardt
Titel: Interobserver-Reliabilität und diagnostische Genauigkeit der semiquantitativen Auswertung der myokardialen

Perfusionsreserve bei 3 Tesla im Vergleich zur quantitativen Koronaranalyse

Publikation:

Inter-observer agreement and diagnostic accuracy of myocardial perfusion reserve quantification by cardiovascular magnetic resonance at 3 Tesla in comparison to quantitative coronary angiography

*Katharina Ikuye, Dominik Buckert, Lisa Schaaf, Thomas Walcher, Wolfgang Rottbauer and Peter Bernhardt
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2013*

Berufstätigkeit

Seit 09/2014

Assistenzärztin in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Vincenz Krankenhaus Limburg