

Aus dem

Akademischen Lehrkrankenhaus  
Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart  
Abteilung Kardiologie und Angiologie

**Diagnostischer Stellenwert der quantitativen myokardialen  
Perfusionsanalyse für die Detektion der koronaren  
Herzkrankheit mittels kardialer Magnetresonanztomographie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Moutzoukis, Georgios**

**2025**

Dekan:

Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter:

Professor Dr. H. Mahrholdt

2. Berichterstatter:

Professor Dr. P. Krumm

Tag der Disputation:

05.08.2025

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1 Koronare Herzkrankheit .....	7
1.2 Qualitative und quantitative myokardiale Perfusionsanalyse mittels kardialer Magnetresonanztomographie .....	8
1.3 Automatisierte Perfusionsquantifizierung .....	9
1.4 Anwendung der QP-SCMR beim chronischen Koronarsyndrom .....	13
1.5 Stellenwert der QP-SCMR für die Diagnose einer koronaren mikrovaskulären Dysfunktion.....	16
1.6 Anwendung der quantitativen Perfusion bei chronischen Koronarverschlüssen (CTO) .....	16
1.7 Ziel dieser Arbeit .....	17
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>18</b>
2.1 Studiendesign.....	18
2.2 Subgruppen der Studienpopulation .....	19
2.3 Datenschutz, Einwilligungserklärung, DICOM-App, Ethikvotum .....	21
2.4 Literaturrecherche .....	22
2.5 QP-SCMR-Protokoll .....	22
2.6 Visuelle und quantitative Perfusionsanalyse .....	23
2.7 Statistik .....	24
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>25</b>
3.1 Studienpopulation .....	25
3.2 Diagnostische Genauigkeit der visuellen Auswertung der SCMR .....	30
3.3 Vergleich der QP-SCMR-Daten in Abhängigkeit des KHK-Schweregrads	31
3.4 Diagnostische Genauigkeit und optimale Grenzwerte der QP-SCMR-Analyse .....	35
3.5 Diagnostische Genauigkeit der QP-SCMR-Analyse im Vergleich zur visuellen Beurteilung .....	37

3.6 Differenzierung zwischen einer hochgradigen Stenose und CTO mittels QP-SCMR.....	39
3.7 Verbesserte Detektion einer Mehrgefäß-KHK mittels QP-SCMR .....	43
3.8 Einfluss eines vorangegangenen Myokardinfarkts auf die Studienergebnisse.....	45
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>49</b>
4.1 Diagnostische Genauigkeit der visuellen und quantitativen SCMR-Auswertung für die Detektion der obstruktiven KHK .....	50
4.2 Optimale Grenzwerte für die quantitative SCMR-Perfusionsanalyse .....	51
4.3 Differenzierung der CTO von Stenosen mittels QP-SCMR .....	54
4.4 Verbesserte Detektion der Mehrgefäß-KHK bei Patienten mit CTO durch QP-SCMR-Analyse .....	55
4.5 Empfohlener Algorithmus für die Beurteilung der quantitativen SCMR-Auswertung .....	56
4.6 Limitationen dieser Studie .....	58
4.7 Klinische Perspektive.....	59
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>60</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>62</b>
<b>7. Erklärung zum Eigenanteil.....</b>	<b>69</b>
<b>8. Veröffentlichungen .....</b>	<b>70</b>
<b>9. Danksagung .....</b>	<b>71</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispiel der automatisierten quantitativen CMR-Perfusionsanalyse .	11
Abbildung 2: Automatisch generierte graphische Darstellung verschiedener Parameter der CMR-Perfusion zur Qualitätskontrolle der automatisierten Quantifizierung .....	12
Abbildung 3: Patient mit 3-Gefäß-KHK und niedrigem SMBF in allen myokardialen Segmenten .....	15
Abbildung 4: Darstellung der Patientenauswahl in dieser Studie .....	20
Abbildung 5: Korrelation des KHK-Schweregrads mit dem Ausmaß der SMBF-Reduktion .....	33
Abbildung 6: Korrelation des KHK-Schweregrads mit der Einschränkung der MPR .....	34
Abbildung 7: Vergleich der unterschiedlichen Methoden „lowest Segment“, „lowest two segments“ und Territorium .....	35
Abbildung 8: Patient mit niedrigem myokardialen Blutfluss (SMBF anteroseptal: 1,15ml/g/min), jedoch ohne visuelle Belastungsischämie und ohne vorherigen Herzinfarkt (kein LGE) .....	38
Abbildung 9: ROC-Analysen der quantitativen bzw. visuellen SCMR-Beurteilung.	39
Abbildung 10: Bull’s-eye-Plots der segmentalen SMBF-Mittelwerte von Patienten mit hochgradiger Stenose (links) bzw. CTO (rechts) .....	40
Abbildung 11: Patient mit sehr niedrigen SMBF-Werten inferior bei kollateralisierter CTO der RCA.....	41
Abbildung 12: ROC-Analyse für die Differenzierung zwischen CTO und hochgradiger Stenose mittels QP-SCMR.....	42
Abbildung 13: Beste Detektion zusätzlicher hochgradiger Stenosen bei Patienten mit CTO durch Kombination aus quantitativer und qualitativer Perfusionsanalyse .....	44

Abbildung 14: Patient mit CTO und zusätzlichen relevanten Stenosen, welche nur in der quantitativen Perfusionsanalyse detektiert wurden .....	45
Abbildung 15: Empfohlener diagnostischer Algorithmus für die kombinierte visuelle und quantitative SCMR-Befundung .....	57

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Patientencharakteristika-gesamte Population .....	26
Tabelle 2: Patientencharakteristika nach KHK-Schweregrad .....	28
Tabelle 3: RMBF-Werte.....	31
Tabelle 4: Diagnostische Genauigkeit der QP-SCMR bei der Detektion der obstruktiven KHK (hochgradige Stenose oder CTO).....	36
Tabelle 5: Diagnostische Genauigkeit der QP-SCMR zur Detektion hochgradiger Stenosen .....	37
Tabelle 6: Genauigkeit und optimale Grenzwerte für die Unterscheidung zwischen hochgradiger Stenose und CTO mittels QP-SCMR.....	42
Tabelle 7: Baseline Patientencharakteristika-kein myokardialer Infarkt vorhanden	46
Tabelle 8: Einordnung der ermittelten Grenzwerte für die Detektion der obstruktiven KHK mittels QP-SCMR in die bisherige Literatur.....	52

## Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aorto-Coronare-Bypassoperation
AHA	American Heart Association
AIF	Arterial Input Function
AUC	Area Under The Curve
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Body Surface Area
CFR	Coronary Flow Reserve
CMR	Cardiac Magnetic Resonance
CTO	Chronic Total Occlusion
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
ESV	Endsystolisches Volumen
FLASH	Fast Low Angle Shot Magnetic Resonance Imaging
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
IQR	Interquartilsabstand
IVS	Interventrikuläres Septum
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCA	Left Coronary Artery
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LVEDD	Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MIT	Mittlere Transitzeit
MOCO	Motion Corrected Free Breathing
MPR	Myocardial Perfusion Reserve
N	Anzahl
NOCAD	Non Obstructive Coronary Artery Disease
NPV	Negativer Prädiktiver Wert
PACS	Picture Archiving and Communication System
PCI	Percutaneous Coronary Intervention/Perkutane Koronarintervention
PET	Positronen-Emissions- Tomographie
PPV	Positiver Prädiktiver Wert
PTT	Pulmonary Transit Time
QP	Quantitative Perfusion
QP-SCMR	Quantitative Perfusion Stress Cardiac Magnetic Resonance
RCA	Right Coronary Artery
RCX	Ramus Circumflexus
RVA	Ramus Interventricularis Anterior
RMBF	Rest Myocardial Blood Flow
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region Of Interest
SCMR	Stress Cardiac Magnetic Resonance

SMBF      Stress Myocardial Blood Flow  
SSFP      Steady State Free Precession

# 1. Einleitung

## 1.1 Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Atherosklerose in den Koronararterien und stellt aktuell nach wie vor eine der häufigsten Todesursachen dar (Ralapanawa und Sivakanesan 2021). Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und dem demographischen Wandel ist auch in den kommenden Jahrzehnten die optimale Diagnostik und Therapie der KHK von entscheidender Bedeutung (Chong B et al. 2024). Neben der hohen Mortalität stellt die KHK auch eine erhebliche ökonomische Herausforderung für die Gesundheitssysteme dar (Timmis et al. 2020). Pathophysiologisch entwickelt sich die KHK über Jahre hinweg durch progrediente atherosklerotische Plaquebildung der Koronarien. Nachdem die Erkrankung anfangs zumeist asymptomatisch verläuft, kann es im fortgeschrittenen Stadium je nach Ausdehnung der koronaren Plaques und des Stenosegrads zu Symptomen der myokardialen Minderperfusion oder sogar zu einem akuten Koronarsyndrom kommen (Libby and Theroux 2005). Die hämodynamische Relevanz und die prognostische Relevanz einer KHK ist abhängig vom Schweregrad und der Lokalisation von Stenosen. Je nach Literatur existieren diesbezüglich unterschiedliche Definitionen. In der aktuellen Arbeit wird eine Stenose mit angiographischem Stenosegrad  $>70\%$  als hochgradig angesehen mit Ausnahme einer Hauptstammstenose, welche bereits bei  $>50\%$  als hochgradig eingestuft wird (Fajadet and Chieffo 2012, Yokota et al. 2018, West and Beller 2010). Die stärkste Ausprägung einer Stenose ist ein Verschluss des Gefäßes, welcher entweder akut (beim akuten Koronarsyndrom) oder chronisch (mit Kollateralkreisläufen) entstehen kann. Studien zufolge sind circa 30% der Patienten mit KHK von einem chronischen Verschluss einer Koronararterie betroffen (Cheney et al. 2018, Kearney, K. et al. 2017). Je nach Anzahl der stenosierten Koronarien kann die KHK in eine Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung unterschieden werden. Neben Stenosen der großen,

epikardialen Abschnitte der Koronararterien kann sich die KHK auch in der koronaren Mikrozirkulation manifestieren und eine sogenannte koronare mikrovaskuläre Dysfunktion vorliegen, welche ähnliche Symptome wie die stenosierende epikardiale KHK verursachen kann. Die genaue Kenntnis über die Anzahl der betroffenen Koronararterien, den Grad der Stenose, deren hämodynamische Relevanz sowie das Vorhandensein einer mikrovaskulären Dysfunktion ist von großer Bedeutung, um die bestmögliche therapeutische Entscheidung für den Patienten treffen zu können (Ong et al. 2016; Steg and Ducrocq 2016; Vrints et al. 2024).

### *1.2 Qualitative und quantitative myokardiale Perfusionsanalyse mittels kardialer Magnetresonanztomographie*

Die kardiale Magnetresonanztomographie (Cardiac Magnetic Resonance, CMR) hat in den letzten Jahrzehnten eine fortlaufende technologische Entwicklung erfahren und stellt heutzutage eine etablierte diagnostische Methode in der kardiologischen Patientenversorgung dar. Neben der Beurteilung der Kontraktilität und der Herzklappenfunktion erlaubt die CMR zusätzlich eine Gewebecharakterisierung mit Erkennung von Myokardfibrose und deren Zuordnung zu ischämischer oder nichtischämischer Genese. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, mittels Belastungstests eine belastungsabhängige Myokardischämie zu diagnostizieren (Schulz-Menger et al. 2013). Bei dem Belastungstest mittels pharmakologischer Vasodilatation wird die Myokardperfusion während einer simulierten physischen Belastungssituation untersucht. Ein Perfusionsdefizit während der Hyperämie, welches unter Ruhe-Bedingungen nicht nachweisbar ist und welches nicht durch eine myokardiale Narbe verursacht wird, gilt als Belastungsischämie. Die Befundung der Belastungs-CMR erfolgte in der klinischen Routine bisher visuell (Hendel et al. 2016). Eine Quantifizierung der myokardialen

Perfusion könnte hier möglicherweise eine objektivere und präzisere Einschätzung bei Patienten mit (vermuteter) KHK bieten. Insbesondere die Erkennung von Mehrgefäßerkrankungen und/oder koronarer mikrovaskulärer Dysfunktion könnten dadurch verbessert werden. Vor circa 20 Jahren wurde erstmals die myokardiale Blutflussquantifizierung als diagnostisches Verfahren vorgeschlagen (Wilke et al. 1993), welches seither weiterentwickelt und mit Hilfe von Mikrosphären im Tiermodell validiert wurde (Hsu et al. 2012). Jedoch gestaltete sich die praktische Umsetzung im klinischen Alltag als technisch herausfordernd und aufwendig. Die Erfassung und Analyse myokardialer Flussdaten erforderten nicht nur spezifische technische Voraussetzungen, sondern auch einen erheblichen Zeitaufwand. Es mussten die relevanten Areale des Myokards (Region Of Interest, ROI) für die segmentale Blutflussanalyse manuell konturiert werden. Dieser Prozess ist nicht nur mühsam und zeitaufwendig, sondern auch fehleranfällig (Mordini et al. 2014). In den vergangenen Jahren wurden neue CMR-Sequenzen entwickelt, welche die visuelle und quantitative myokardiale Perfusionsanalyse miteinander verbinden. Hierbei sind die quantitativen Analysen, einschließlich der Konturierung und Segmentierung des Myokards, vollständig automatisiert und stehen innerhalb weniger Minuten zur Verfügung. Hierdurch wird die Quantifizierung des myokardialen Blutflusses in der klinischen Routine einsetzbar (Kellman et al. 2016, Hsu et al. 2018) (**Abbildung 1**). Bei der Belastungs-CMR gibt es verschiedene Vasodilatoren (Adenosin, Regadenoson und Dipyridamol), die in der klinischen Routine angewendet werden (Vasu et al. 2013).

### *1.3 Automatisierte Perfusionsquantifizierung*

Die quantitative Stress-Perfusionsanalyse mittels kardialer Magnetresonanztomographie (quantitative stress cardiac magnetic resonance, QP-SCMR) ist eine Alternative zur alleinigen visuellen Beurteilung und oft

herausfordernden Interpretation der Stress-Perfusionsbilder (Kellman und Arai 2007, Kellman et al. 2016). Historisch basiert die quantitative Analyse auf dem sogenannten „Central Volume Principle“ zur Messung des myokardialen Blutflusses. Hierbei erfolgt die Injektion eines Tracers (Indikators) mit bekannter Menge und Geschwindigkeit ins Blut an Punkt A. Als nächstes folgt das Sampling der Konzentration des Indikators an Punkt B. Dadurch kann das Verdünnungsverhältnis und somit der myokardiale Blutfluss berechnet werden. (Zierler 1962). Durch die Anwendung dieses grundlegenden Prinzips und mit der Hilfe von komplexen mathematischen Gleichungen kann mittels der myokardialen Passage („first pass perfusion“) des Kontrastmittels der myokardiale Blutfluss berechnet werden (Kellman et al. 2016). In der realen Welt ist dieses Prinzip aufgrund der zeitabhängigen Signaländerungen des Myokards und des Blutflusses komplexer, daher werden Signalverarbeitungsoperationen (Dekonvolutionstechniken) verwendet. Dadurch kann der gewebespezifische myokardiale Fluss korrekt identifiziert werden (Xue et al. 2016).

Um eine vollautomatische Quantifizierung des myokardialen Flusses mittels CMR in dieser Studie durchführen zu können, wurde eine neue sog. „work-in-progress“ CMR-Sequenz von Siemens Healthineers verwendet (Kellman et al. 2016). Diese Sequenz setzt den Signalintensitätsanstieg bei Anflutung des Kontrastmittels im Myokard ins Verhältnis zur sogenannten arteriellen Eingangsfunktion (Arterial Input Function, AIF), die Anflutung des Kontrastmittels innerhalb des linken Ventrikels. Hierfür werden zusätzlich zu den hochauflösenden Perfusionsbildern für die Beurteilung der Myokardperfusion auch niedrigauflösende „bloodpool“-Bilder zur Schätzung der AIF aufgenommen („dual sequence“). Eine wichtige Voraussetzung für eine zuverlässige myokardiale Perfusionsquantifizierung ist die automatische Erkennung des maximalen Signalanstiegs und die Segmentierung zum Zeitpunkt der maximalen Signalintensität im linken Ventrikel. Die AIF wird durch einen Algorithmus mittels automatisierter Segmentierung extrahiert und dient gemeinsam mit den aus dem Myokard extrahierten konzentrationsabhängigen Kurven als Grundlage für die Perfusionsquantifizierung

mittels „Tracer-Kinetik-Modellierung“ (AIF → Gadoliniumkonzentration) (Sourbron and Buckley 2012). Außerdem wird ein Bewegungskorrekturschema (Motion corrected free breathing, MOCO) verwendet (Kellman et al. 2005). Eine Beschleunigungstechnik reduziert die Aufnahmezeit und ermöglicht die Quantifizierung sowie deren Darstellung sowohl in Form von quantitativen Color-Maps als auch tabellarisch mit folgenden Perfusionsparametern (Kellman et al. 2016), (**Abbildung 1**):

- SMBF (stress myocardial blood flow)
- RMBF (rest myocardial blood flow)
- MPR (myocardial perfusion reserve), entspricht dem Quotienten aus SMBF und RMBF

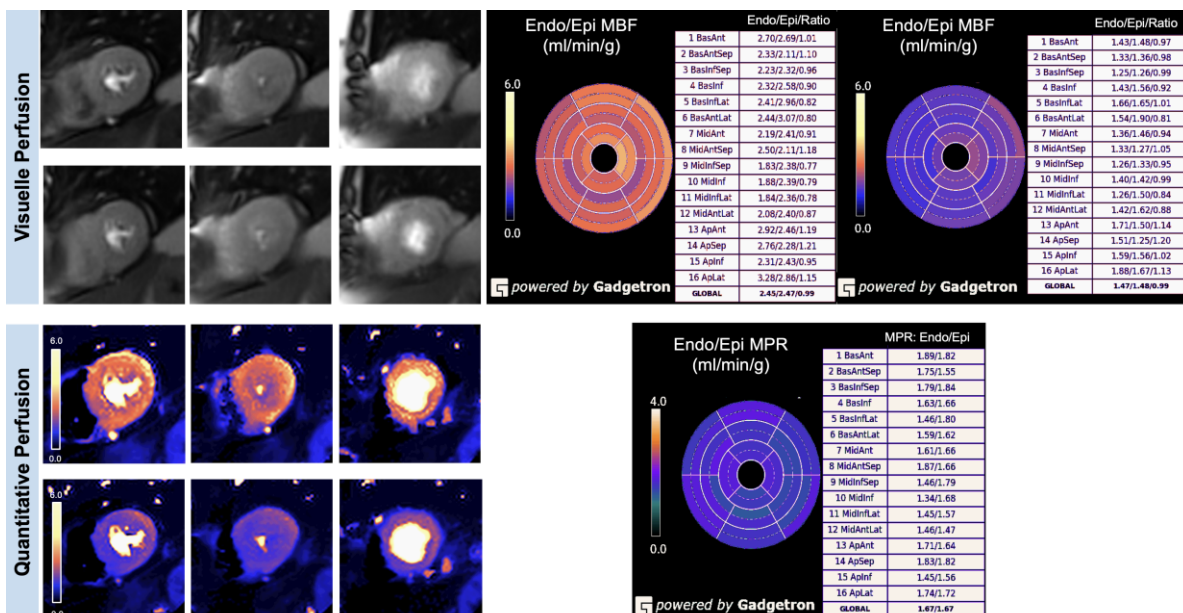


Abbildung 1: Beispiel der automatisierten quantitativen CMR-Perfusionsanalyse

**Links:** In dem oberen Teil der Abbildung wird die sogenannte „first pass perfusion“ gezeigt. In dem unteren Teil der Abbildung werden die quantitativen Mappen der

neuen QP-SCMR vollautomatischen Sequenz gezeigt. **Rechts:** In dem oberen Teil der Abbildung sind die quantitativen Daten unter Stress- und Ruhe-Bedingungen zu sehen. In dem unteren Teil sind die MPR-Werte dargestellt (Quelle: Robert Bosch Krankenhaus, Stuttgart)

Bestandteil der QP-SCMR sind außerdem die automatisch generierten Kurven mit den folgenden Informationen: EKG-Triggerung, AIF-Kurve, respiratorisches Signal, RR-Intervalle, PTT (pulmonary transit time) - Kurve (**Abbildung 2**). Diese dienen der Qualitätskontrolle der automatisierten Quantifizierung.

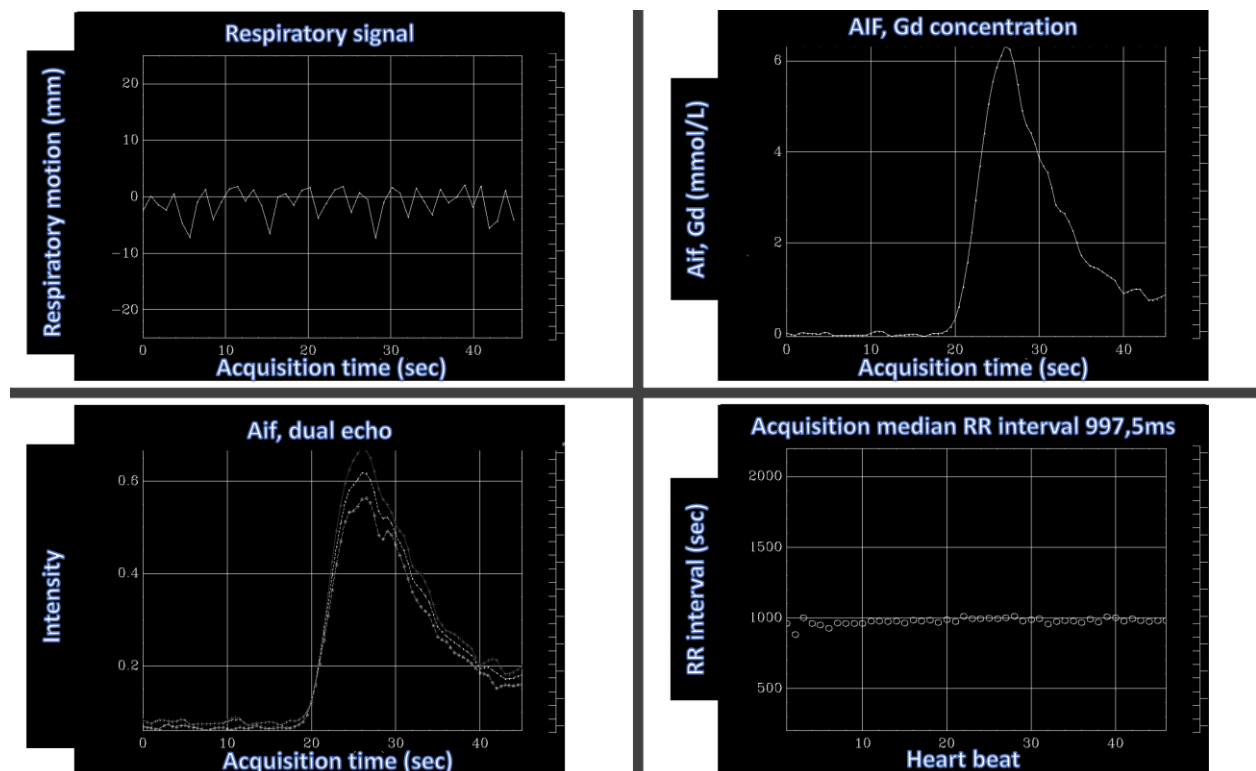


Abbildung 2: Automatisch generierte graphische Darstellung verschiedener Parameter der CMR-Perfusion zur Qualitätskontrolle der automatisierten Quantifizierung

**Links:** In dem oberen Teil der Abbildung wird die Kurve des respiratorischen Signals gezeigt. In dem unteren Teil der Abbildung wird die Signalintensität während der AIF dargestellt. **Rechts:** In dem oberen Teil der Abbildung wird die Konzentration des Gadoliniums während der AIF dargestellt. In dem unteren Teil der Abbildung werden die RR-Intervalle und die Herzfrequenz während der Akquisition gezeigt (Quelle: Robert Bosch Krankenhaus, Stuttgart)

#### 1.4 Anwendung der QP-SCMR beim chronischen Koronarsyndrom

Heutzutage werden noch immer viele invasive Koronarangiographien durchgeführt, bei denen keine obstruktive KHK festgestellt wird. Das bedeutet, dass häufig die Patienten einer mit Risiken verbundenen invasiven Untersuchung unterzogen werden, ohne dass jedoch eine Intervention erforderlich ist (Patel et al. 2010). Daher spielt die nichtinvasive Ischämiediagnostik beim chronischen Koronarsyndrom eine bedeutende Rolle. Neben anderen bildgebenden Verfahren stellt die SCMR eine klinisch bedeutende Methode mit hoher Sensitivität und Spezifität bezüglich der funktionellen Charakterisierung von Koronarstenosen dar (Knuuti et al. 2018).

Die Sensitivität und Spezifität der visuellen Beurteilung des pharmakologischen Stress-Tests sind eng mit dem Ausbildungsstand des Untersuchers verbunden (Villa et al. 2018). Ein „Level-3“-Training, das heißt mindestens ein Jahr CMR-Erfahrung, führt zu der höchsten Sensitivität und Spezifität bei der visuellen Beurteilung des pharmakologischen Stress-Tests (Villa et al. 2018). In der vor kurzem publizierten Studie von Villa et. al. wurde gezeigt, dass die quantitative CMR-Daten im Vergleich zu Untersuchern mit Level-3-Erfahrung hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität ähnlich sind (Villa et al. 2018).

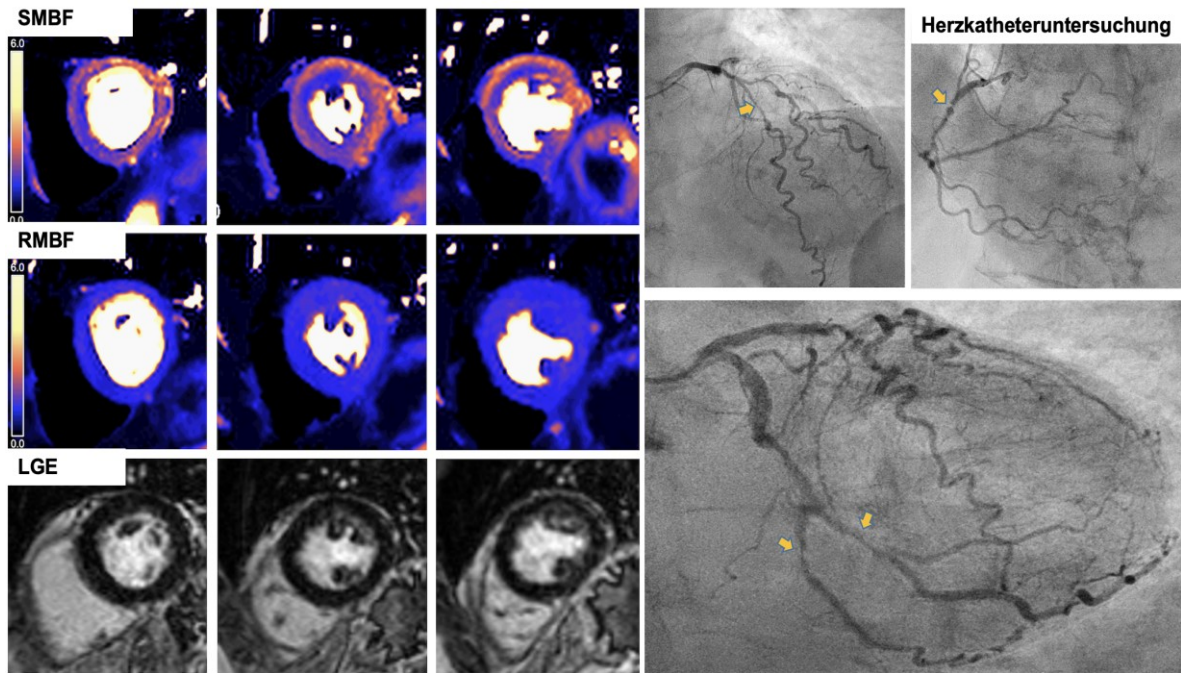
Eine negative SCMR - das bedeutet keine induzierbare Belastungsischämie -, ist mit einer besseren Prognose für den Patienten bezüglich der kardiovaskulären

Mortalität und Morbidität verbunden (Heitner et al. 2019). Deswegen ist die Sicherstellung einer ausreichenden pharmakologischen Vasodilatation bei der SCMR sehr wichtig, um falsch negative Befunde durch inadäquate Vasodilatation zu vermeiden. Zur Überprüfung, ob ein adäquater Stress erreicht wird, wurden Kriterien definiert. Dazu gehören:

1. Ein Anstieg der Herzfrequenz und/oder ein Abfall des Blutdrucks nach der pharmakologischen Vasodilatation (Kramer et al. 2020).
2. Das sogenannte „splenic switch-off sign“ (die Milz erscheint nach der Vasodilatation durch Adenosin hypointens aufgrund der induzierten Vasokonstriktion (Manisty et al. 2015).

Neben diesen beiden Markern der adäquaten pharmakologischen Hyperämie konnte kürzlich gezeigt werden, dass ein SMBF von  $>1,43$  ml/g/min in mindestens einem myokardialen AHA (American Heart Association)-Segment auf eine adäquate Vasodilatation hinweist (Kotecha et al. 2021).

Eines der häufigsten und schwierigsten Probleme bei der qualitativen SCMR ist die korrekte visuelle Erkennung der Belastungsischämie bei Patienten mit Mehrgefäß-KHK. Hierbei kann es vorkommen, dass ein Perfusionsdefekt nur in einem Versorgungsgebiet interpretiert wird, obwohl tatsächlich eine Mehrgefäß-KHK vorliegt (Moutzoukis et al. 2024). Ersten Studien zufolge erhöht die quantitative Perfusionsanalyse die Genauigkeit der Identifizierung der obstruktiven KHK und insbesondere der Mehrgefäß-KHK (Kotecha et al. 2019). Es wurde gezeigt, dass die Patienten mit einer 3-Gefäß-KHK häufig einen globalen SMBF  $<2$ ml/g/min haben, wohingegen Patienten mit mikrovaskulärer Dysfunktion oder nicht-stenosierten Koronarien einen höheren SMBF aufweisen (Kotecha et al. 2019) (**Abbildung 3**).



*Abbildung 3: Patient mit 3-Gefäß-KHK und niedrigem SMBF in allen myokardialen Segmenten*

**Links:** In dem oberen Teil der Abbildung werden die sehr niedrigen SMBF-Werte unter Stress-Bedingungen in allen myokardialen Segmenten dargestellt. **Rechts:** Die Herzkatheteruntersuchung bei diesem Patienten zeigte eine schwere 3-Gefäß-KHK (Quelle: Robert Bosch Krankenhaus, Stuttgart)

Bei der „first pass perfusion“ in der SCMR ist in der klinischen Routine häufig das sogenannte „dark rim“-Artefakt zu beobachten, welches die Beurteilung erschweren kann. Hierbei handelt es sich um eine schmale dunkle Zone entlang des gesamten Subendokards, welche oft als Belastungsdefekt interpretiert wird und somit zu falsch positiven SCMR-Ergebnissen führt. Die Prävalenz dieses Artefaktes ist abhängig von der Bildgebungstechnik (Fenchel et al. 2004, Plein et al. 2007). Trotz technischer Weiterentwicklungen stellt das „dark rim“-Artefakt auch heute noch eine Herausforderung dar (Rajiah et al. 2025). Die Literatur zeigt, dass eine Berücksichtigung der quantitativen Perfusionsanalyse die diagnostische

Genauigkeit der visuellen Interpretation erhöhen könnte (Ta et al. 2018, Kellman und Arai 2007).

### *1.5 Stellenwert der QP-SCMR für die Diagnose einer koronaren mikrovaskulären Dysfunktion*

Die koronare mikrovaskuläre Dysfunktion hat eine prognostische Rolle und ihre Diagnosestellung ist somit von großer Bedeutung (Arnold et al. 2022). Die mikrovaskuläre Dysfunktion kann entweder durch beeinträchtigte Vasodilatation oder erhöhte Vasokonstriktion auftreten (Camici et al. 2015). Zur Diagnose dieser stehen sowohl invasive als auch nicht-invasive Verfahren zur Verfügung. Als Goldstandards gelten hierbei die invasive Draht-basierte Messung der koronaren Flussreserve (CFR) im Herzkatheter sowie die nicht-invasive CFR-Bestimmung mittels Positronen-Emissions- Tomographie (PET) (Silva und Camici 1994), Travieso et al. 2022). Die CMR stellt eine alternative nicht-invasive Methoden dar: Mittels Phasenkontrast-Bildgebung ermöglicht die CMR die Blutflussmessung durch den Koronarvenensinus sowohl unter Hyperämie als auch unter Ruhe-Bedingungen und damit die Berechnung der CFR (Dandekar et al. 2014). Die Perfusionsquantifizierung mittels QP-SCMR stellt eine Alternative zur Ermittlung der MPR dar (Jerosch-Herold et al. 1998).

### *1.6 Anwendung der quantitativen Perfusion bei chronischen Koronarverschlüssen (CTO)*

Von allen Patienten mit KHK stellen diejenigen mit CTO eine besondere diagnostische Herausforderung sowohl für die kardiologischen Bildgeber als auch für die interventionellen Kardiologen dar. Der frühzeitige Verdacht einer CTO

ermöglicht eine Behandlung betroffener Patienten in spezialisierten CTO-erfahrenen Herzzentren mit dem Ziel einer erfolgreichen perkutanen Koronarintervention (PCI) (Hamzaraj et al. 2022). Die SCMR wird häufig zur Ischämiediagnostik und Vitalitätsbeurteilung bei Patienten mit bekannter CTO eingesetzt (Hamzaraj et al. 2022). Es ist allerdings bisher unbekannt, ob die SCMR bereits nicht-invasiv zwischen einer CTO und einer hochgradigen Stenose (>70%) eines Koronargefäßes unterscheiden kann. Darüber hinaus kann es bei der visuellen SCMR-Beurteilung zu einer Unterschätzung der Ausdehnung der myokardialen Ischämie bei Patienten mit CTO und Mehrgefäß-KHK kommen (Moutzoukis et al. 2024).

### *1.7 Ziel dieser Arbeit*

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit der QP-SCMR bei Patienten mit bekannter oder vermuteter KHK. Aufgrund eines hohen Anteils von Patienten mit CTO wurde ein besonderer Schwerpunkt auf die Untersuchung der nicht invasiven CTO-Prädiktion gelegt. Die Hypothesen waren, dass die SMBF- und MPR-Werte sich zwischen Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad einer KHK (NOCAD, hochgradiger Stenose und CTO) unterscheiden, sodass die QP-SCMR die nicht-invasive Unterscheidung von Patienten mit CTO und hochgradiger Stenose erlaubt und die Detektion des wahren Ischämieareals bei Patienten mit CTO und Mehrgefäß-KHK verbessert.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine monozentrische Substudie des Registers „Stuttgarter Register für myokardiale Perfusion: Diagnostischer und prognostischer Stellenwert der quantitativen myokardialen Perfusionsanalyse mittels kardialer Magnetresonanztomographie“. Wie oben beschrieben wurde eine vollautomatische QP-SCMR-Sequenz eingesetzt, um den myokardialen Blutfluss unter Stress- und Ruhebedingungen zu bestimmen. Die Quotienten sowie der Blutfluss wurden für jedes Segment des Myokards (einschließlich Endokard, Epikard, Transmural) und jedes Versorgungsgebiet der Koronararterien ermittelt und verglichen.

In dieser Substudie wurden Patienten eingeschlossen, welche dem Einschluss des Registers zustimmten und folgende Einschlusskriterien der Substudie erfüllten:

- 1) Durchführung einer QP-SCMR am Robert Bosch Krankenhaus zwischen Februar 2023 und November 2024.
- 2) Zusätzliche Durchführung einer Koronarangiographie am Robert Bosch Krankenhaus innerhalb von 6 Monaten vor oder nach der QP-SCMR.

Die Ausschlusskriterien umfassten:

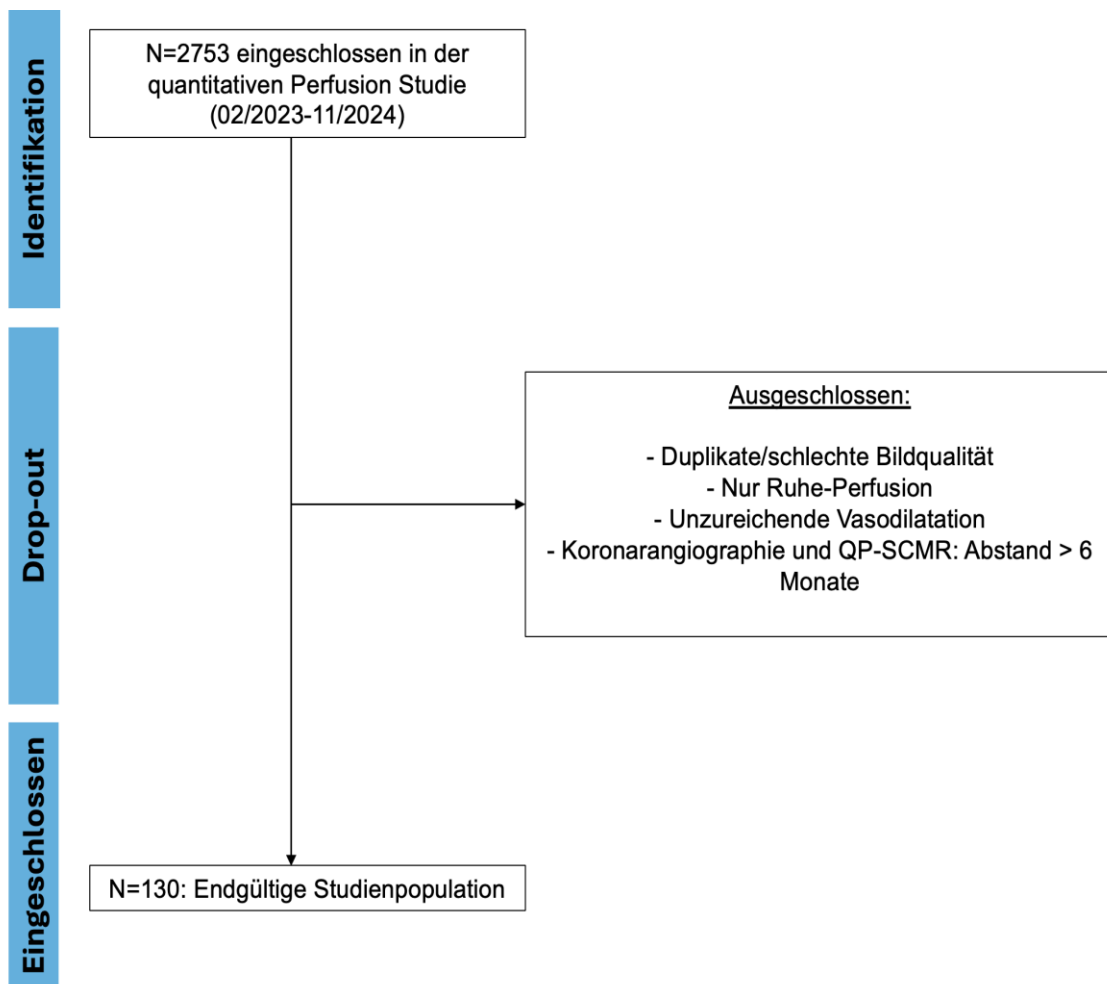
- Fehlende unterschriebene Einwilligung zur Teilnahme am Register
- Eingeschränkte Bildqualität (zum Beispiel Artefakte, fehlende automatische Segmentierung des Myokards, Duplikate)
- Fehlende Stress-Perfusion (nur Ruhe CMR-Untersuchung)
- Unzureichende Vasodilatation (SMBF  $< 1,43$  ml/min/g in allen myokardialen Segmenten oder Anstieg der Herzfrequenz  $< 15$  /min während der pharmakologisch-induzierten Vasodilatation (Kotecha et al. 2021))

## 2.2 Subgruppen der Studienpopulation

Die Studienpopulation wurde nach der Schwere der KHK in drei Subgruppen unterteilt:

- **1. Gruppe:** Patienten mit koronarangiographischen Stenosen <70% oder normalen Koronarien.
- **2. Gruppe** Patienten mit koronarangiographisch mindestens einer hochgradigen Stenose (>70%) einer Koronararterie.
- **3. Gruppe:** Patienten mit koronarangiographischer CTO in mindestens einer Koronararterie.

Um die Auswirkung eines möglichen vorangegangenen Herzinfarkts auf die QP-SCMR-Analyse zu untersuchen, erfolgte eine weitere Subgruppenanalyse, bei der Patienten mit dem Bild eines Myokardinfarkts (subendokardiale Kontrastmittel-Anreicherung in der CMR-Untersuchung) ausgeschlossen wurden.



*Abbildung 4: Darstellung der Patientenauswahl in dieser Studie*

*Von insgesamt 2753 Patienten, welche zwischen Februar 2023 und November 2024 der Teilnahme am Stuttgarter Register für myokardiale Perfusion zugestimmt haben, wurde bei 138 Patienten eine Koronarangiographie innerhalb von 6 Monaten am Robert Bosch Krankenhaus durchgeführt. Nach dem Ausschluss von 8 Patienten wegen unzureichender Vasodilatation oder schlechter Bildqualität bestand die finale*

*Studienpopulation aus 130 Patienten (128 Patienten mit invasiver Koronarangiographie und 2 Patienten mit CT-Koronarangiographie).*

### *2.3 Datenschutz, Einwilligungserklärung, DICOM-App, Ethikvotum*

Die Daten und Informationen zur Krankengeschichte der Patienten, die während der Studie gesammelt wurden, wurden vom medizinischen Personal separat von den persönlichen Angaben der Patienten elektronisch pseudonymisiert aufgenommen. Die Namen, das Geburtsjahr und die Informationen zur Krankengeschichte wurden elektronisch sowie in Papierform in der CMR-Abteilung des Robert Bosch Krankenhauses festgehalten, sodass nur den Studienärzten eine Zuordnung der Krankheitsdaten zu der individuellen Person möglich war. Die Daten wurden nur für die Zwecke des Registers und dieser Substudie verwendet. Es wurden keine Daten an Dritte weitergeleitet. Die Rekrutierung und Aufklärung sowie das Einholen des schriftlichen Einverständnisses erfolgte durch die in der CMR-Abteilung beschäftigten Ärzte (in vielen Fällen der Autor selbst). Jeder Patient wurde nur einmal in die Studie aufgenommen. Über die Datenschutzaspekte wurde jeder Patient informiert.

Der Autor erhielt Zugriff auf alle pseudonymisierten Daten und erstellte zur Datenauswertung eine finale anonymisierte Datenbank in Microsoft Excel Office 2024. Alle Patientenlisten, Aufklärungsbögen und Formulare werden in einem sicheren Büro gelagert und sind nur für die Studienärzte des Registers zugänglich. Die Übertragung der Werte der myokardialen Perfusion vom Picture Archiving and Communication System (PACS) in die Studiendatenbank erfolgte automatisiert mit Hilfe einer DICOM-App in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Medizininformatik des Bosch Health Campus (Schröder T., 2023 <https://www.r-bloggers.com/2023/12/dicom-parsing-with-r/>).

Die Unterlagen zu oben genanntem Register lagen der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen vor. Es bestanden keine Bedenken hinsichtlich der Einrichtung des Registers (550/2022B02).

#### *2.4 Literaturrecherche*

Die Suche der bisherigen relevanten publizierten Studien zum Thema quantitative Perfusion und kardiale Magnetresonanztomographie erfolgte überwiegend durch Pubmed (medline). Hierbei wurden folgende Stichwörter verwendet: „CMR“, „quantitative myocardial perfusion“, „SCMR“, „fully automated quantitative perfusion“, „first pass perfusion“, „CTO“, „microvascular disease“, „Central Volume Principle“. Berücksichtigt wurden Studien in englischer Sprache, die elektronisch verfügbar waren.

#### *2.5 QP-SCMR-Protokoll*

Alle Patienten wurden gemäß unserem institutionellen SCMR-Protokoll und in Übereinstimmung mit den aktuellen CMR-Empfehlungen (Seitz et al. 2022, Kramer et al. 2020) einer standardisierten SCMR unter Verwendung eines 1,5-T-Scanners (Magnetom Aera, Siemens Healthcare Erlangen, Deutschland) unterzogen. Das SCMR-Protokoll umfasste Steady-State-Free-Precession (SSFP)-CINE-Bilder, Stress- und Ruhe-Perfusionsaufnahmen sowie die late gadolinium enhancement (LGE)-Bilder. Die CINE-Bilder wurden in kurzen und langen Achsen aufgenommen, um das gesamte linksventrikuläre Myokard abzudecken und eine präzise Volumetrie der Ventrikel zu erstellen. Anschließend wurde die Stress-Perfusion nach ausreichender pharmakologischer Vasodilatation in drei Kurzachsenschnitten

(basal, mittventrikulär, apikal) unter Verwendung der zuvor beschriebenen quantitativen Perfusionssequenz durchgeführt (Kellman et al. 2017). Die Vasodilatation wurde entweder durch kontinuierliche intravenöse Adenosin-Infusion (140 µg/kg/min.) oder durch eine Bolusinjektion von Regadenoson (500 µg) unter kontinuierlicher Herzfrequenz- und Blutdrucküberwachung induziert. Patienten wurden gebeten, auf den Konsum von koffeinhaltigen Produkten 24 Stunden vor der CMR-Untersuchung zu verzichten, um eine ausreichende Vasodilatation zu erreichen (Seitz et al. 2019). Die Ruhe-Perfusionsbilder wurden circa 10 Minuten nach dem Stress-Teil durchgeführt. Die LGE-Bilder wurden mit manueller Anpassung der Inversionszeit mittels einer Fast Low Angle Shot Magnetic Resonance Imaging (FLASH)-Sequenz ausgeführt. Die Dosierung des intravenösen Kontrastmittels (Gadoteridol) für die Perfusionen war jeweils 0,075 mmol/kg bei einer Flussrate von 3,5 ml/s, gefolgt von einer Gabe von 40 ml einer 0,9%-iger NaCl-Lösung.

## *2.6 Visuelle und quantitative Perfusionsanalyse*

Zusätzlich zu der visuellen Interpretation der CMR-Bilder durch erfahrene (Level 3-zertifizierte Untersucher) erfolgte wie zuvor beschrieben eine quantitative, vollautomatische MBF-Quantifizierung am Scanner (Kellman et al. 2017). Die MBF-Quantifizierung wurde automatisch mit Hilfe der Gadgetron-Software durchgeführt (Hansen und Sørensen 2013). Die MBF-Werte für das globale Myokardium sowie für jedes der 16 AHA-Segmente (AHA) wurden vom Scanner bereitgestellt (Cerqueira et al. 2002, Kellman et al. 2017). Ein pathologisches Ergebnis der visuellen SCMR-Perfusionsanalyse wurde definiert als das Vorliegen einer regionalen Hypoperfusion während Hyperämie passend zu einem Koronarversorgungsgebiet. Die MBF-Werte wurden sowohl segmentweise (per AHA-Segment) als auch basierend auf den Versorgungsgebieten der Koronarien

verarbeitet. Es wurden jeweils die niedrigsten Werte der Segmente bzw. Versorgungsgebiete ermittelt sowie die zusätzlichen Daten für das Subendokardium und Subepikardium analysiert. Die MPR-Werte wurden für jedes AHA-Segment sowie für jedes Versorgungsgebiet als der Quotient von Stress- und Ruhe-MBF berechnet. Für die weiteren Analysen der MBF- und MPR-Daten kamen verschiedene Methoden zum Einsatz:

- (a) Single lowest segment: geringster SMBF- und MPR-Wert per Segment.
- (b) Lowest two segments: Mittelwert der zwei geringsten SMBF- und MPR-Wert per Segment.
- (c) Vessel territory approach: niedrigster SMBF- bzw. MPR-Mittelwert per Koronarversorgungsgebiet (Crawley et al. 2024, Biglands et al, 2018).

## 2.7 Statistik

Die Auswertung der Daten und die statistischen Analysen erfolgten durch den Autor mit Hilfe der Jamovi Software und der SPSS Software. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von  $<0,05$  zugrunde gelegt. Stetige Variablen wurden als Mediane (Q1-Q3) dargestellt. Die kategorialen Variablen wurden als Häufigkeiten (Zahlen (%)) präsentiert. Die statistische Überprüfung stetiger Variablen mit schiefer Verteilung erfolgte mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test und dem Kruskal-Wallis-Test. Für normalverteilte stetige Variablen wurde der Student's t-Test oder der one-way-ANOVA eingesetzt. Kategoriale Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test und Fisher's exact Test analysiert. Die Ermittlung von Grenzwerten für die Erkennung einer Koronarstenose sowie zur Differenzierung zwischen Stenose und CTO erfolgte mittels Receiver-Operating-Characteristic-(ROC)-Analyse und mit Hilfe des Youden-Index.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Studienpopulation

Bei jedem Patienten dieser Studie wurden eine Koronarangiographie und eine QP-SCMR innerhalb eines Zeitraums von 6 Monaten durchgeführt. Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien bestand die finale Studienpopulation aus 130 Patienten (128 Patienten: invasive Koronarangiographie und QP-SCMR, 2 Patienten: CT-Koronarangiographie und QP-SCMR) (**Abbildung 4**).

Nach Einteilung der Patienten gemäß der Schwere ihrer KHK in der Koronarangiographie ergab sich folgende Verteilung:

**Gruppe 1:** Patienten mit normalen Koronargefäßen oder Stenosen <70%, N=57.

**Gruppe 2:** Patienten mit mindestens einer hochgradigen Stenose >70%, N=37.

**Gruppe 3:** Patienten mit mindestens einer CTO, N=36.

Das Durchschnittsalter der gesamten Population betrug 67 Jahre (Q1-Q3: 59,7-75,2), 79,2% waren Männer. Die Patienten mit obstruktiver KHK (Gruppen 2 und 3) waren älter als die Patienten mit nicht-obstruktiver KHK (Non Obstructive Coronary Artery Disease-NOCAD (Gruppe 1). Die Mehrheit der Patienten wies kardiale Symptome auf (thorakale Beschwerden 56,9%, Dyspnoe 40,0%), welche allerdings unabhängig vom Schweregrad der KHK waren. Es zeigte sich eine etwas höhere Prävalenz eines vorangegangenen Myokardinfarkts (Ischämische-typisches LGE in der CMR) und eine niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) in der CTO-Gruppe im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen (**Tabelle 1, 2**).

*Tabelle 1: Patientencharakteristika-gesamte Population*

In der Tabelle 1 werden die Patientencharakteristika der gesamten Population dargestellt

<b>Anzahl oder IQR</b>	<b>Gesamte Population</b>
Anzahl der Patienten	130
Alter [Jahre, Median]	67,0 (59,7-75,2)
Geschlecht, männlich	103 (79,2%)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,8 (24,6-30,8)
BSA [m <sup>2</sup> ]	2,0 (1,86-2,12)
<b>Risikofaktoren</b>	
Arterielle Hypertonie	72 (55,4%)
Raucheranamnese	
- Ex-Raucher	41 (31,5%)
- Aktuelle Raucher	21 (16,2%)
Diabetes mellitus	25 (19,2%)
Hyperlipidämie	61 (46,9%)
<b>Symptome</b>	
Thorakale Beschwerden	74 (56,9%)
Dyspnoe	52 (40,0%)
<b>PCI anamnestisch</b>	36 (27,7%)
<b>ACB anamnestisch</b>	12 (9,2%)
<b>Lokalisation der obstruktiven Läsionen</b>	
LAD	51 (39,2%)
RCA	41 (31,5%)
LCX	29 (22,3%)
<b>Stressmittel</b>	
Adenosin	100 (76,9%)
Regadenoson	30 (23,1%)
<b>Visuell Belastungsischämie</b>	63 (48,4%)
<b>Nicht ischämische Narbe</b>	7 (5,38%)
<b>Ischämische Narbe</b>	61 (46,9%)
<b>LV-Parameter</b>	
EF	64 (60-69)
EDV	131 (108-162,5)

ESV	47 (34-71,5)
LVEDD	48 (44-51)
IVS	11 (10-13)
<b>QP-Parameter:</b>	
<b>SMBF pro Segment</b>	
Endokardium	1,67 (1,31-2,09)
Epikardium	1,82 (1,48-2,33)
Transmural	1,80 (1,42-2,21)
Transmural niedrigstes AHA Segment	1,16 (0,82-1,61)
Transmural bestes AHA Segment	2,45 (1,88-3,15)
<b>SMBF pro Gefäß</b>	
LAD Transmural	1,87 (1,46-2,47)
LCX Transmural	1,83 (1,46-2,29)
RCA Transmural	1,59 (1,27-2,07)
Transmural niedrigstes AHA Territorium	1,48 (1,17-1,93)
<b>MPR pro Segment</b>	
Endokardium	2,05 (1,56-2,69)
Epikardium	2,41 (1,78-3,11)
Transmural	2,27 (1,70-2,89)
Transmural niedrigstes AHA Segment	1,56 (1,12-2,13)
Transmural bestes AHA Segment	3,13 (2,25-4,06)
<b>MPR pro Gefäß</b>	
LAD Transmural	2,32 (1,66-2,92)
LCX Transmural	2,32 (1,67-3,00)
RCA Transmural	2,25 (1,68-2,86)
Transmural niedrigstes AHA Territorium	2,04 (1,51-2,73)

---

Die Werte sind als Anzahl (%) oder Mediane (25.-75. Perzentile) angegeben.

*Tabelle 2: Patientencharakteristika nach KHK-Schweregrad*

*In der Tabelle 2 werden die Patientencharakteristika der gesamten Population nach KHK-Schweregrad dargestellt*

Anzahl oder IQR	NOCAD	Hochgradige Stenose	CTO	p-Wert alle 3 Gruppen	p-Wert Hochgradige Stenose vs. CTO
Anzahl der Patienten	57	37	36	130	73
Alter [Jahre, Median]	62 (55,0-70,5)	69 (63,5-79,0)	71 (62,25-78,0)	<b>0,002</b>	0,899
Geschlecht, männlich	43 (75,4%)	29 (78,4%)	31 (86,1%)	0,461	0,388
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,4 (25,1-31,3)	26,7 (24,3-30,2)	26,7 (24,5-29,6)	0,278	0,683
BSA [m <sup>2</sup> ]	1,9 (1,8-2,1)	2 (1,8-2)	1,9 (1,8-2,1)	0,541	0,982
<b>Risikofaktoren</b>					
Arterielle Hypertonie	31 (54,4%)	21 (56,8%)	20(56,6%)	0,975	0,594
Raucheranamnese					
- Ex-Raucher	15 (26,3%)	14 (37,8%)	12 (33,3%)	0,839	0,541
- Aktuelle Raucher	9 (15,8%)	7 (18,9%)	5 (13,9%)	0,565	0,500
Diabetes mellitus	13 (22,8%)	5 (13,5%)	7 (19,4%)	0,536	0,500
Hyperlipidämie	22 (38,6%)	21 (56,8%)	18 (50%)	0,206	0,475
<b>Symptome</b>					
Thorakale Beschwerden	36 (63,2%)	21(56,8%)	17 (47,2%)	0,319	0,415
Dyspnoe	20 (35,1%)	18 (48,6%)	14 (38,9%)	0,418	0,639
<b>PCI anamnestisch</b>	15 (26,3%)	11 (29,7%)	10 (27,8%)	0,937	0,854
<b>ACB anamnestisch</b>	6 (10,5%)	2 (5,4%)	4 (11,1%)	0,634	0,430
<b>Lokalisation der obstruktiven Läsionen</b>					
LAD	-	29 (78,4%)	22 (61,1%)	-	0,131
RCA	-	19 (51,4%)	22 (61,1%)	-	0,482
LCX	-	14 (41,1%)	15 (41,6%)	-	0,813
<b>Stressmittel</b>					
Adenosin	40 (70,2%)	32 (86,5%)	28 (77,8%)	0,184	0,331
Regadenoson	17 (29,8%)	5 (13,5%)	8 (22,2%)	0,184	0,331

<b>Visuell</b>					
<b>Belastungsischämie</b>	10 (17,5%)	22 (59,5%)	31 (86,1%)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,011</b>
<b>Nicht ischämische Narbe</b>	5 (8,8%)	2 (5,4%)	0 (0%)	0,700	0,884
<b>Ischämische Narbe</b>	19 (33,3%)	16 (43,2%)	26 (72,2%)	<b>0,001</b>	<b>0,012</b>
<b>LV-Parameter</b>					
EF	64 (60-69)	66 (60,2-70,7)	60 (48,2-65,7)	<b>0,008</b>	<b>0,040</b>
EDV	134 (108,5-158)	127,5 (105,7-143)	142 (107,7-181,2)	0,161	0,058
ESV	47 (33,5-64,5)	42,5 (33,2-50,5)	65 (35,5-85,2)	<b>0,031</b>	<b>0,009</b>
LVEDD	48 (44,0-53,0)	46 (43,0-50,7)	49,5 (46,0-52,0)	0,074	<b>0,016</b>
IVS	11(10,0-13,0)	11(10,0-12,0)	12 (11,5-14,0)	0,151	0,260
<b>QP-Parameter:</b>					
<b>SMBF pro Segment</b>					
Endokardium	1,97 (1,53-2,57)	1,61 (1,30-2,07)	1,33 (1,09-1,60)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>
Epikardium	2,13 (1,67-2,65)	1,88 (1,55-2,32)	1,52 (1,23-1,80)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003</b>
Transmural	2,10 (1,60-2,59)	1,76 (1,47-2,18)	1,45 (1,19-1,70)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>
Transmural niedrigstes AHA Segment	1,53 (1,14-1,93)	1,25 (0,89-1,51)	0,75 (0,52-0,97)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Transmural bestes AHA Segment	2,81 (2,05-3,61)	2,52 (1,98-3,03)	2,12 (1,85-2,52)	<b>0,009</b>	0,145
<b>SMBF pro Gefäß</b>					
LAD Transmural	2,17 (1,63-2,75)	1,84 (1,45-2,33)	1,58 (1,09-1,96)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,022</b>
LCX Transmural	2,10 (1,65-2,61)	1,83 (1,39-2,33)	1,54 (1,33-1,88)	<b>&lt;0,001</b>	0,042
RCA Transmural	1,87 (1,37-2,40)	1,60 (1,35-2,06)	1,22 (0,99-1,50)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Transmural niedrigstes AHA Territorium	1,81 (1,37-2,33)	1,49 (1,20-1,87)	1,09 (0,82-1,36)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>MPR pro Segment</b>					
Endokardium	2,52 (1,81-3,23)	2,01 (1,59-2,49)	1,64 (1,32-2,01)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,017</b>
Epikardium	2,96 (1,97-3,74)	2,33 (1,92-3,02)	1,99 (1,61-2,46)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,017</b>
Transmural	2,74(1,89-3,60)	2,20 (1,73-2,79)	1,83 (1,53-2,34)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,016</b>
Transmural niedrigstes AHA Segment	2,03 (1,46-2,52)	1,56 (1,15-1,97)	1,03 (0,70-1,51)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>
Transmural bestes AHA Segment	3,47 (2,38-4,82)	2,86 (2,30-3,81)	2,64 (2,10-3,63)	<b>0,012</b>	0,332

**MPR pro Gefäß**

LAD Transmural	2,65 (1,93-3,42)	2,22 (1,79-2,76)	1,69 (1,42-2,51)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,050</b>
LCX Transmural	2,78 (1,87-3,85)	2,21 (1,69-2,80)	1,96 (1,47-2,46)	<b>&lt;0,001</b>	0,105
RCA Transmural	2,62 (1,90-3,38)	2,27 (1,80-2,80)	1,81(1,38-2,24)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>
Transmural					
niedrigstes AHA	2,43 (1,86-3,24)	1,91 (1,57-2,48)	1,49 (1,16-1,95)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>
Territorium					

---

Die Werte sind als Anzahl (%) oder Mediane (25.-75. Perzentile) angegeben.

**3.2 Diagnostische Genauigkeit der visuellen Auswertung der SCMR**

Von den insgesamt 130 Patienten zeigte sich bei 63 Patienten (48,4%) eine Belastungsischämie in der visuellen Beurteilung. Koronarangiographisch ergab sich bei 53 (84,1%) von diesen Fällen eine obstruktive Herzerkrankung (22 Patienten mit Stenose >70%, 31 Patienten mit CTO). Die übrigen 10 Patienten (15,8%) hatten nicht-obstruktive Koronarien (NOCAD) trotz visuellem Ischämienachweis. Von den 67 Patienten mit normaler „first pass perfusion“ in der visuellen Beurteilung, das heißt fehlende Belastungsischämie, zeigte die Koronarangiographie bei 47 Patienten (70,1%) einen NOCAD-Befund. Zwanzig Patienten (29,8%) hatten eine obstruktive KHK (15 Patienten mit Stenose >70% und 5 Patienten mit CTO). Die diagnostische Genauigkeit des visuellen Stress-CMR-Tests für die korrekte Erkennung der obstruktiven KHK war bei dieser Studie somit moderat (Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC) 0,775 (95% CI: 0,692-0,858), Sensitivität 72,6%, Spezifität 82,4%, positiver prädiktiver Wert (PPV) 84,1%, negativer prädiktiver Wert (NPV) 70,1%.

### 3.3 Vergleich der QP-SCMR-Daten in Abhängigkeit des KHK-Schweregrads

Ein Ziel dieser Arbeit war der Vergleich von SMBF- und MPR-Werten von Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad einer KHK. Hierfür wurden segmentbasierte sowie territoriumbasierte Vergleiche der MBF- und MPR-Daten gemäß dem AHA-Modell durchgeführt. Für beide Ansätze zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der SMBF- und MPR-Werte zwischen den drei Gruppen (hochgradige Stenose, CTO und NOCAD), wobei CTO-Patienten die niedrigsten SMBF- und MPR-Werte aufwiesen (**Tabelle 2, Abbildung 5, 6**). Diese Beobachtung war sowohl für die transmurale Analyse als auch für die Subanalyse der isoliert endokardialen bzw. epikardialen Myokardabschnitte zutreffend. Bezüglich der RMBF-Werte konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden (**Tabelle 3**).

*Tabelle 3: RMBF-Werte*

*In der Tabelle 3 werden die RMBF-Werte der 3 Gruppen dargestellt. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede*

Anzahl oder IQR		NOCAD	Hochgradige Stenose	CTO	p-Wert alle 3 Gruppen	p-Wert Hochgradige Stenose vs. CTO
		Anzahl der Patienten	57	37	36	130
<b>QP-Parameter:</b>						
<b>RMBF pro Segment</b>						
Endokardium		0,74 (0,63-1,09)	0,81 (0,66-1,00)	0,76 (0,65-1,05)	0,855	0,627
Epikardium		0,70 (0,60-1,02)	0,77 (0,59-0,98)	0,74 (0,57-0,99)	0,884	0,757
Transmural		0,72 (0,62-1,07)	0,80 (0,62-0,98)	0,75 (0,60-1,01)	0,876	0,724

Transmural niedrigstes AHA Segment	0,56 (0,46-0,81)	0,61 (0,48-0,79)	0,51 (0,39-0,71)	0,348	0,155
Transmural bestes AHA Segment	0,95 (0,79-1,32)	0,94 (0,79-1,20)	1,02 (0,74-1,44)	0,902	0,635
<b>RMBF pro Gefäß</b>					
LAD Transmural	0,78 (0,69-1,13)	0,81 (0,66-1,01)	0,80 (0,59-1,10)	0,770	0,604
LCX Transmural	0,73 (0,58-1,08)	0,81 (0,63-1,03)	0,75 (0,57-1,04)	0,731	0,667
RCA Transmural	0,68 (0,55-0,93)	0,78 (0,60-0,96)	0,74 (0,55-0,95)	0,656	0,749
Transmural niedrigstes AHA Territorium	0,66 (0,53-0,93)	0,74 (0,57-0,93)	0,68 (0,52-0,88)	0,699	0,446

---

Die Werte sind als Anzahl (%) oder Mediane (25.-75. Perzentile) angegeben.

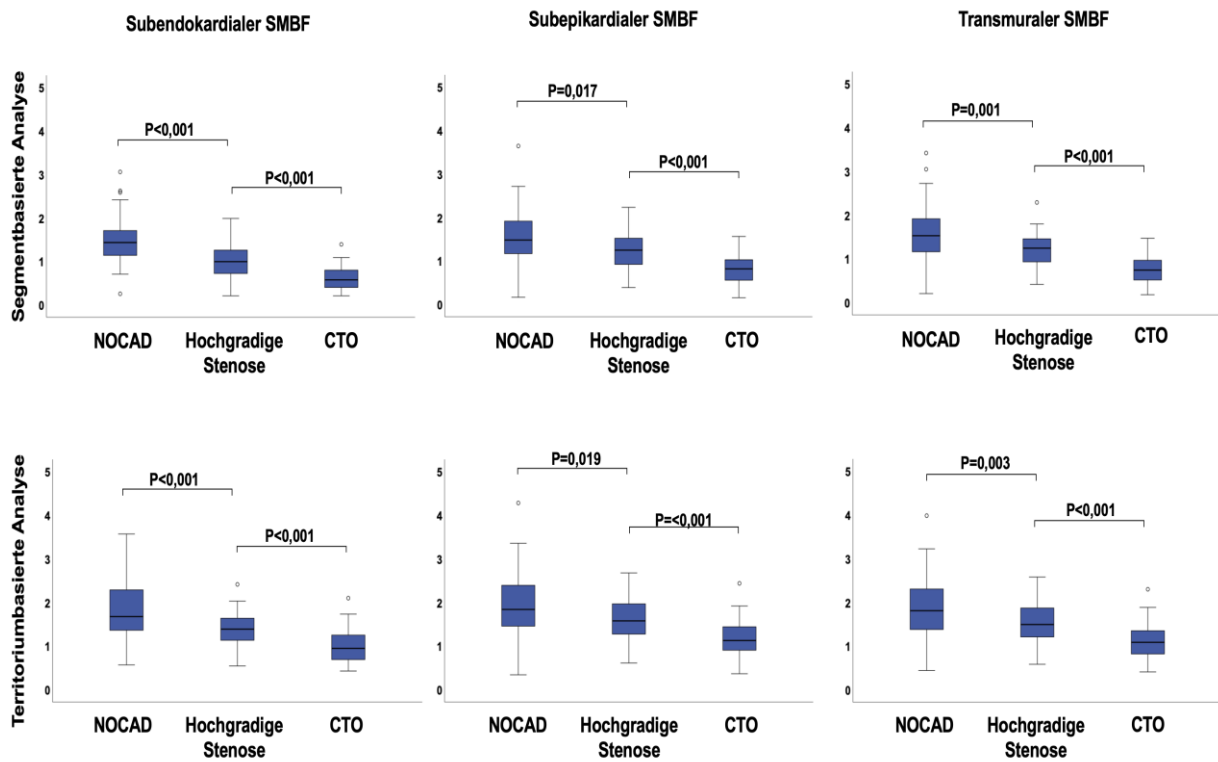


Abbildung 5: Korrelation des KHK-Schweregrads mit dem Ausmaß der SMBF-Reduktion

Vergleich der niedrigsten subendokardialen, subepikardialen und transmuralen SMBF-Werte für die segmentbasierte und territoriumbasierte Analyse. Die SMBF-Werte sind zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich und die niedrigsten SMBF-Werte konnten in der CTO-Gruppe beobachtet werden.

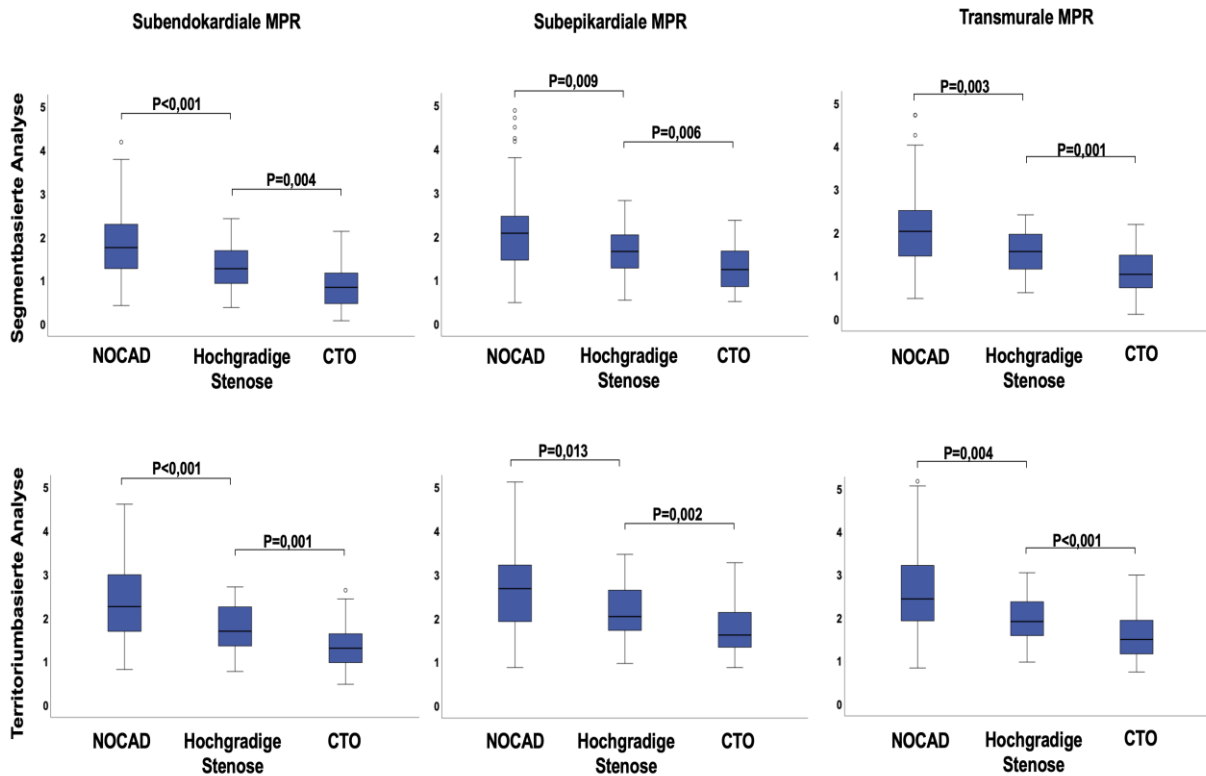


Abbildung 6: Korrelation des KHK-Schweregrads mit der Einschränkung der MPR

Vergleich der niedrigsten subendokardialen, subepikardialen und transmuralen MPR-Werte für die segmentbasierte und territoriumbasierte Analyse. Die MPR-Werte unterscheiden sich zwischen den Gruppen signifikant und sind in der CTO-Gruppe am niedrigsten.

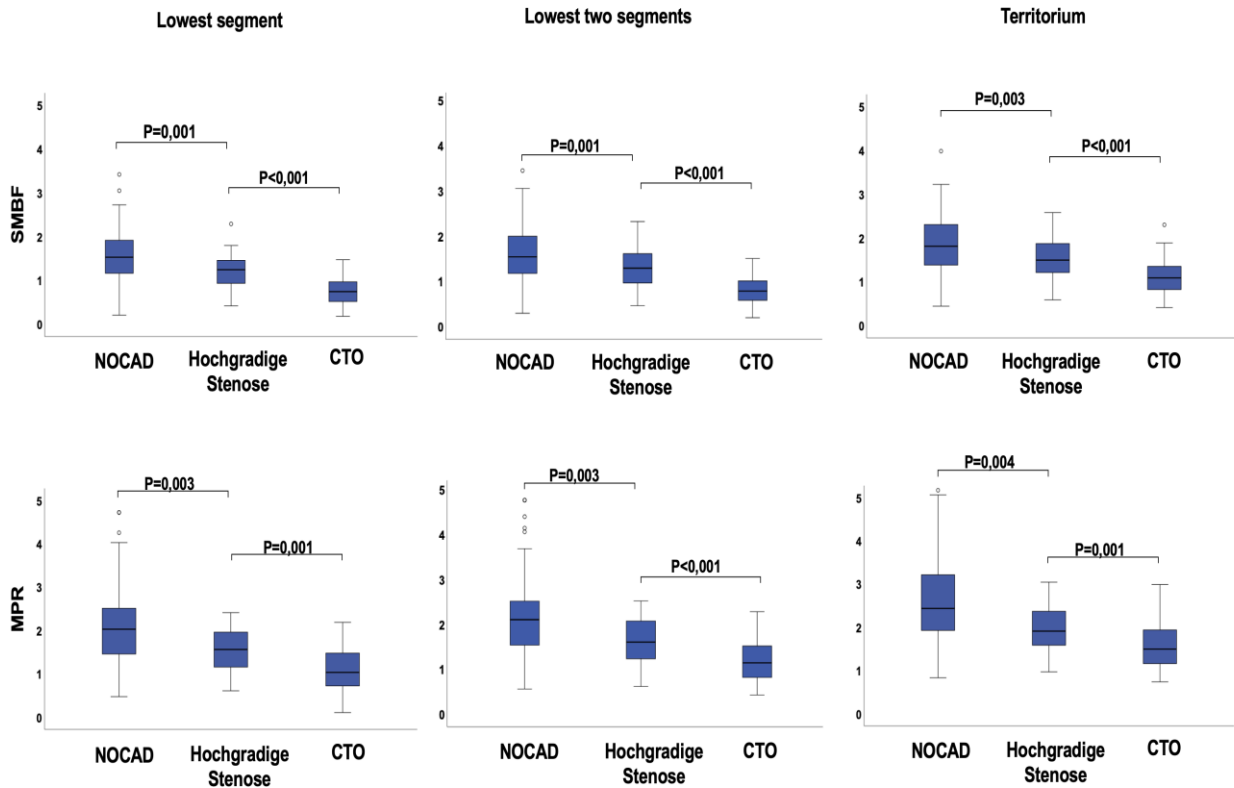


Abbildung 7: Vergleich der unterschiedlichen Methoden „lowest Segment“, „lowest two segments“ und Territorium

Vergleich der niedrigsten SMBF und MPR-Werte je nach Methodik (lowest segment, lowest two segments, territoriumbasierte Methode). Es zeigten sich bei allen 3 Ansätzen der QP-SCMR-Auswertung vergleichbare Unterschiede zwischen den Gruppen.

### 3.4 Diagnostische Genauigkeit und optimale Grenzwerte der QP-SCMR-Analyse

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob die quantitative Perfusionsanalyse eine Unterscheidung zwischen obstruktiver und nicht-obstruktiver KHK erlaubt. Hier zeigte die segmentbasierte Analyse („single lowest

segment“ bzw. „lowest two segments“) eine AUC für SMBF von 0,803 (95% CI: 0,728-0,878) bzw. 0,802 (95% CI: 0,728-0,877). Bei der territoriumbasierten Analyse lag die AUC bei 0,775 (95% CI: 0,696-0,854). Für die MPR konnte eine minimal geringere diagnostische Wertigkeit ermittelt werden (segmentbasierte Analyse: „single lowest segment“ AUC: 0,752 (95% CI: 0,667-0,836), „lowest two segments“ AUC: 0,753 (95% CI: 0,669-0,837); Territoriumbasierte Analyse AUC: 0,747 (95% CI: 0,662-0,833)).

Die optimalen Cut-Offs für die Unterscheidung zwischen obstruktiver und nicht-obstruktiver KHK sind in **Tabelle 4** zusammengefasst.

*Tabelle 4: Diagnostische Genauigkeit der QP-SCMR bei der Detektion der obstruktiven KHK (hochgradige Stenose oder CTO)*

*In der Tabelle 4 zeigt sich die diagnostische Genauigkeit der quantitativen Perfusion bezüglich der Detektion der obstruktiven KHK*

	AUC	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Cut-off
<b>SMBF, ml/g/min</b>						
single lowest segment	0,803 (0,728-0,878)	80,8	66,6	75,6	73,0	1,28
lowest two segments	0,802 (0,728-0,877)	83,5	63,1	74,3	75,0	1,45
Territorium	0,775 (0,696-0,854)	71,2	70,1	75,3	65,7	1,50
<b>MPR</b>						
single lowest segment	0,752 (0,667-0,836)	79,4	59,6	71,6	69,3	1,89
lowest two segments	0,753 (0,669-0,837)	65,7	73,6	76,1	62,6	1,61
Territorium	0,747 (0,662-0,883)	63,0	75,4	76,6	61,4	1,91

Die entsprechende diagnostische Fähigkeit der QP-SCMR bezüglich der Detektion hochgradiger Stenosen (>70%) nach Ausschluss der CTO-Gruppe ist in **Tabelle 5** zu sehen.

*Tabelle 5: Diagnostische Genauigkeit der QP-SCMR zur Detektion hochgradiger Stenosen*

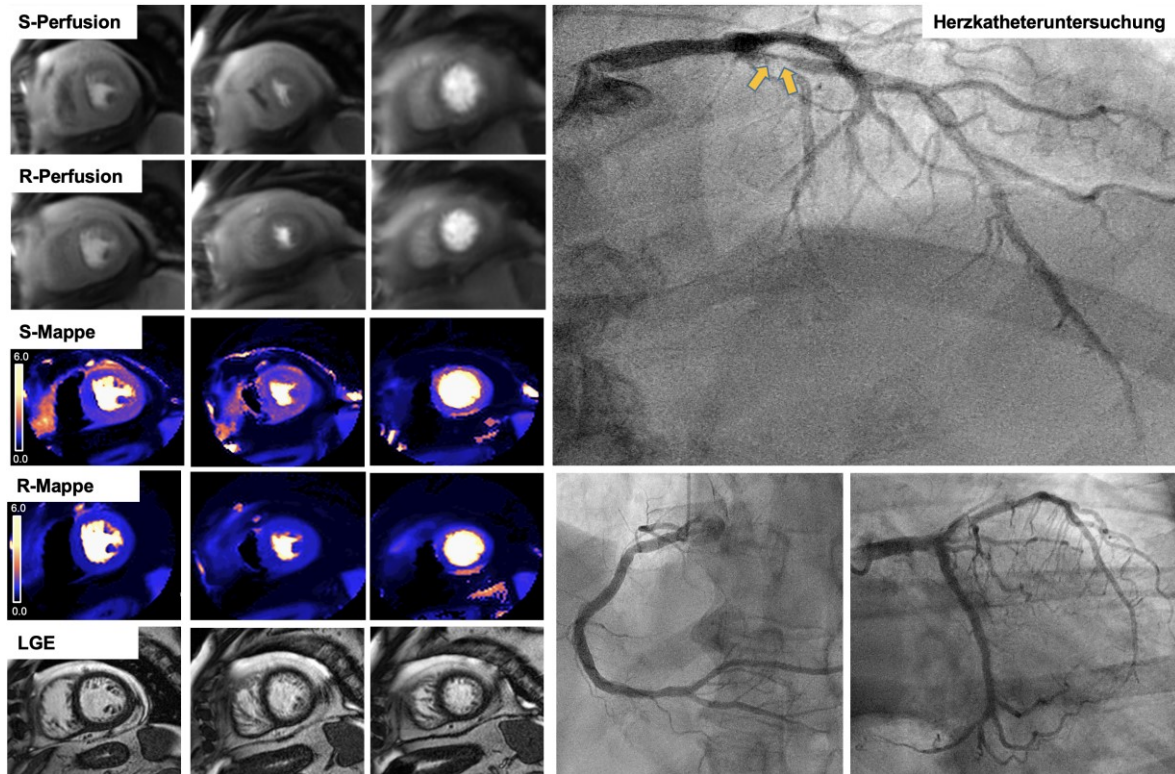
*In der Tabelle 5 zeigt sich die diagnostische Genauigkeit der quantitativen Perfusion bezüglich der Detektion der hochgradigen Stenosen*

	AUC	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Cut-off
<b>SMBF, ml/g/min</b>						
single low est segment	0,701 (0,596-0,806)	75,6	59,6	54,9	79,0	1,46
low est tw o segments	0,696 (0,590-0,802)	89,1	45,6	51,5	86,6	1,65
Territorium	0,680 (0,572-0,788)	64,8	63,1	53,3	73,4	1,65
<b>MPR</b>						
single low est segment	0,681 (0,575-0,788)	100	31,5	48,6	100	2,41
low est tw o segments	0,680 (0,573-0,787)	94,5	35,0	48,6	90,9	2,40
Territorium	0,677 (0,571-0,784)	91,8	42,1	50,7	88,8	2,77

*3.5 Diagnostische Genauigkeit der QP-SCMR-Analyse im Vergleich zur visuellen Beurteilung*

Aufgrund der numerisch besten diagnostischen Genauigkeit wurden die weiteren Analysen auf Basis der segmentbasierten „single lowest segment“-Methode durchgeführt. Im Vergleich mit der visuellen Beurteilung zeigten sich in der gesamten Studienpopulation diskrepante Befunde hinsichtlich des Vorliegens einer Belastungsischämie bei 46 von 130 (35,3%) Patienten. Von den 75 Patienten, bei denen die QP-SCMR auf eine obstruktive KHK hinweisend war (SMBF <1,28ml/g/min), hatten 29 Patienten (38,6%) visuell keinen Ischämienachweis (Beispiel-Patient siehe **Abbildung 8**). Umgekehrt hatten 17 von 75 Patienten (22,6%) mit visuellem Nachweis einer Belastungsischämie einen unauffälligen Befund in der quantitativen Analyse. Die **Abbildung 9** zeigt die mindestens gleichwertige diagnostische Genauigkeit der automatisierten quantitativen

Perfusionsanalyse im Vergleich zur visuellen Beurteilung durch erfahrene (Level 3-zertifizierte) CMR-Ärzte in dieser Studienpopulation.



*Abbildung 8: Patient mit niedrigem myokardialen Blutfluss (SMBF anteroseptal: 1,15ml/g/min), jedoch ohne visuelle Belastungsischämie und ohne vorherigen Herzinfarkt (kein LGE)*

**Links:** In der visuellen Perfusion (oben) lag keine eindeutige Belastungsischämie vor. In der quantitativen Mappe zeigen sich niedrige SMBF-Werte betont anteroseptal (SMBF 1,15 ml/g/min). **Rechts:** Die Koronarangiographie ergab eine hochgradige Stenose des proximalen Ramus interventricularis anterior (Quelle: Robert Bosch Krankenhaus, Stuttgart)

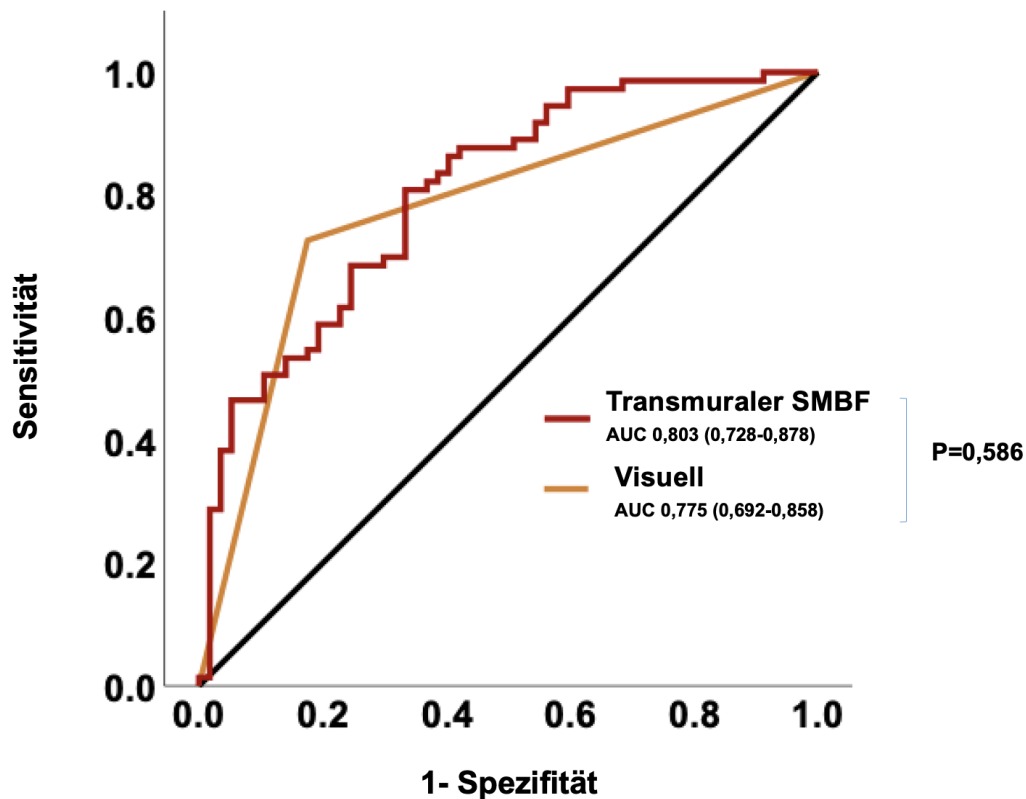


Abbildung 9: ROC-Analysen der quantitativen bzw. visuellen SCMR-Beurteilung

Die ROC-Analyse zeigt die mindestens vergleichbare diagnostische Genauigkeit der automatisierten QP-SCMR bezüglich der Erkennung der obstruktiven KHK im Vergleich zur visuellen Beurteilung durch erfahrene CMR-Ärzte.

### 3.6 Differenzierung zwischen einer hochgradigen Stenose und CTO mittels QP-SCMR

Obwohl die visuelle Beurteilung keine Unterscheidung zwischen einer Stenose und einer CTO erlaubt, ergab die Auswertung der quantitativen Perfusionsdaten statistisch signifikante Unterschiede, die vor allem in dem subendokardialen und

transmurale segmentale SMBF-Werte in den MPR-Werten deutlich zu erkennen sind (**Tabelle 2** sowie **Abbildungen 5, 6, 7, 10**). Im Gegensatz zu den SMBF-Werten konnte bezüglich der RMBF-Werte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit hochgradiger Stenose und Patienten mit CTO beobachtet werden (**Tabelle 3**).

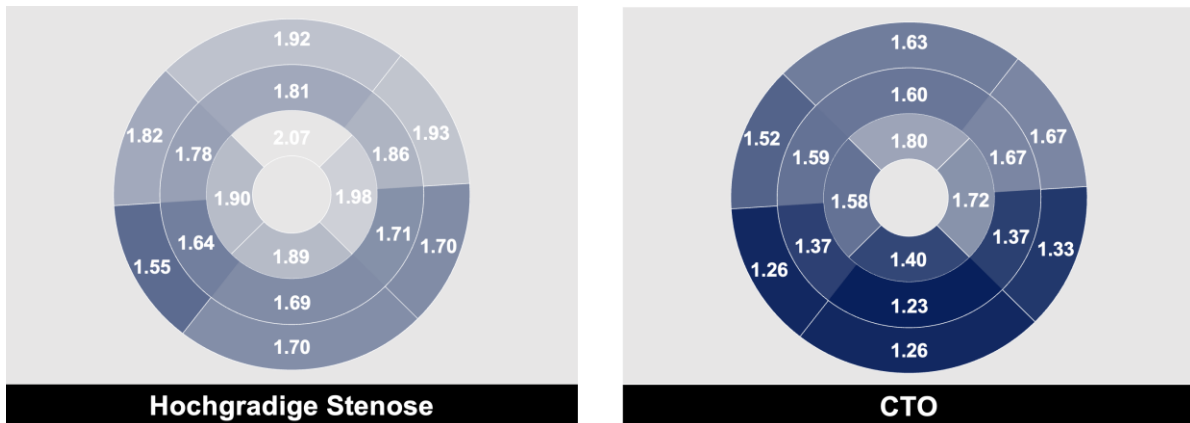
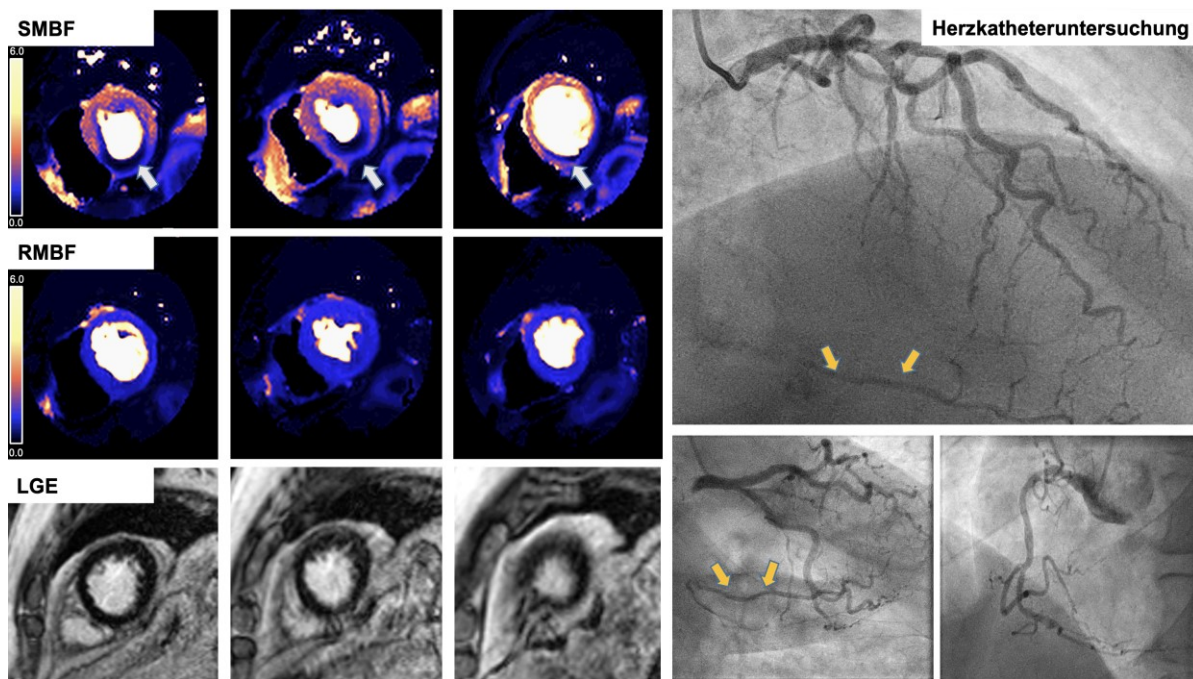


Abbildung 10: Bull's-eye-Plots der segmentalen SMBF-Mittelwerte von Patienten mit hochgradiger Stenose (links) bzw. CTO (rechts)

**Links:** Transmurale segmentale SMBF-Mittelwerte der Patienten mit mindestens einer hochgradigen Stenose. **Rechts:** Transmurale segmentale SMBF-Mittelwerte der Patienten mit mindestens einer CTO.

Die **Abbildung 11** zeigt die QP-SCMR-Bilder sowie die Koronarangiographie eines Patienten mit sehr niedrigen SMBF-Werten inferior im Rahmen einer CTO der RCA.



*Abbildung 11: Patient mit sehr niedrigen SMBF-Werten inferior bei kollateralisierter CTO der RCA*

**Links:** In der quantitativen Perfusion (oben, weiße Pfeile) zeigen sich sehr niedrige SMBF-Werte inferior im Versorgungsgebiet der RCA. In den korrespondierenden LGE-Bildern lässt sich ein Myokardinfarkt ausschließen. **Rechts:** Die Koronarangiographie des Patienten ergab eine CTO der RCA, deren distale Abschnitte über retrograde Kollaterale der LCA versorgt werden (gelbe Pfeile) (Quelle: Robert Bosch Krankenhaus, Stuttgart)

Aufgrund der beobachteten Unterschiede der SMBF- und MPR-Werte zwischen CTO- und Stenose-Patienten wurde eine ROC-Analyse durchgeführt, um das Potenzial der QP-SCMR für die nicht-invasive Differenzierung zwischen hochgradiger Stenose und CTO zu untersuchen (**Abbildung 12**).

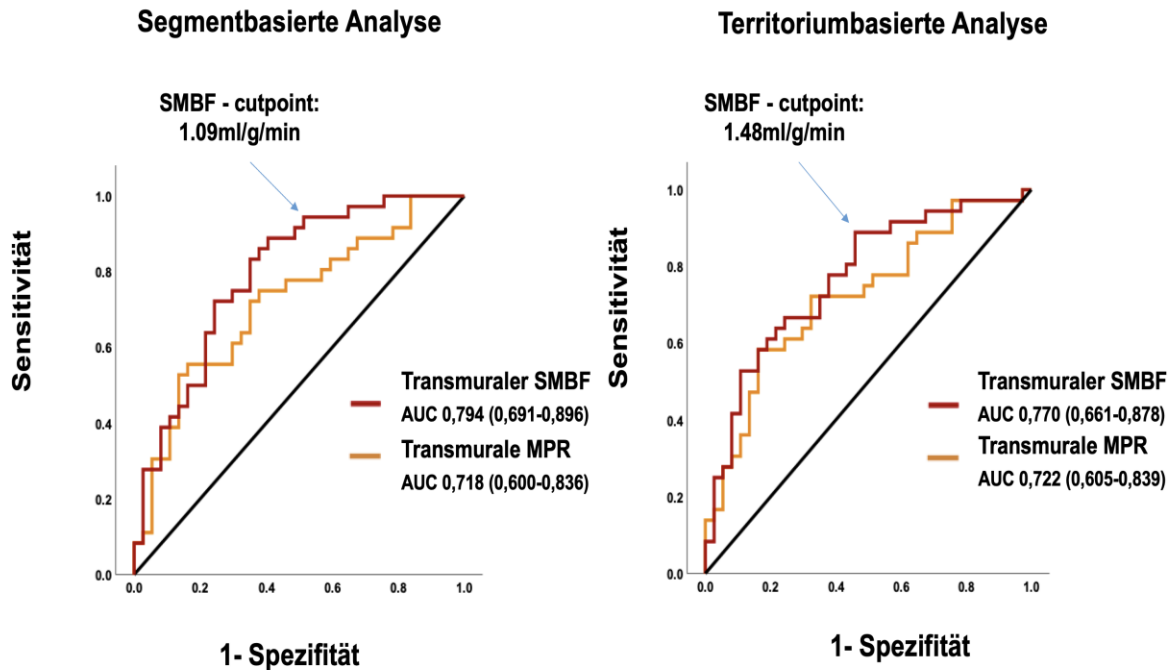


Abbildung 12: ROC-Analyse für die Differenzierung zwischen CTO und hochgradiger Stenose mittels QP-SCMR

Die ROC-Analyse untersucht die Aussagekraft von SMBF und MPR hinsichtlich der Differenzierung zwischen CTO und hochgradiger Stenose. **Links:** Segmentbasierte Analyse. **Rechts:** Territoriumbasierte Analyse.

Von allen quantitativen Parametern zeigte der transmurale SMBF die höchste diagnostische Genauigkeit (**Tabelle 6**).

*Tabelle 6: Genauigkeit und optimale Grenzwerte für die Unterscheidung zwischen hochgradiger Stenose und CTO mittels QP-SCMR*

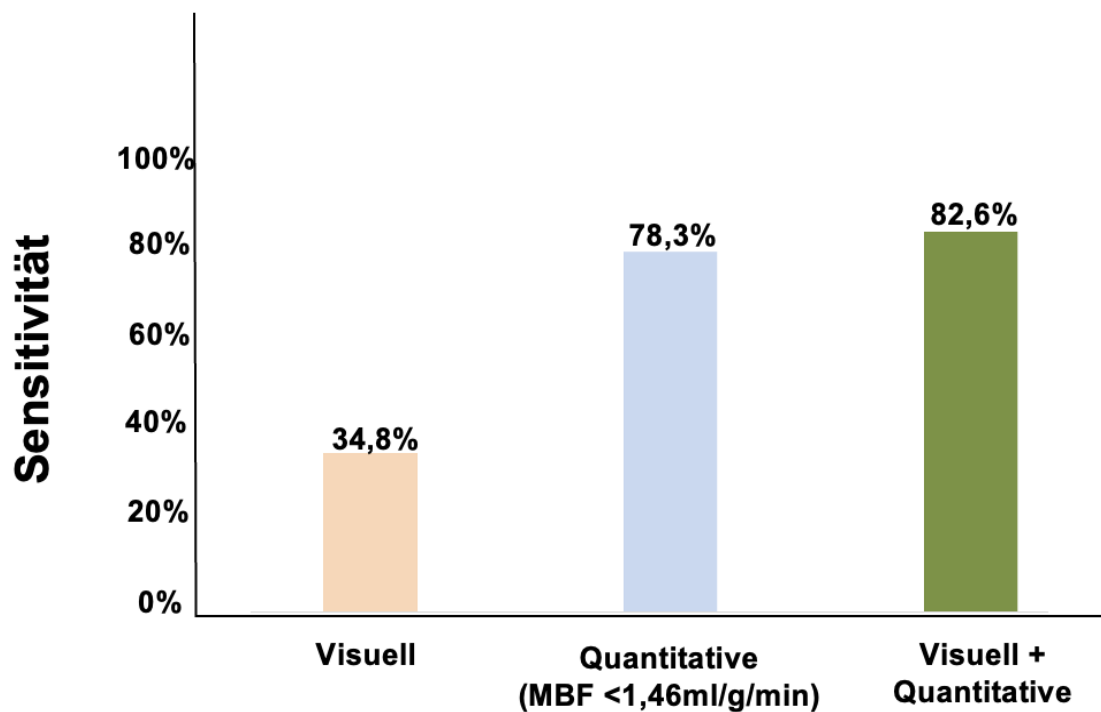
*In der Tabelle 6 zeigt sich die diagnostische Genauigkeit der quantitativen Perfusion bezüglich der Detektion der CTO*

	AUC	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Cut-off
<b>SMBF, ml/g/min</b>						
single low est segment	0,794 (0,691-0,896)	86,1	62,1	68,8	82,1	1,09
low est tw o segments	0,784 (0,679-0,889)	80,5	67,5	70,3	78,1	1,09
Territorium	0,770 (0,661-0,878)	88,8	54,0	65,3	83,3	1,48
<b>MPR</b>						
single low est segment	0,718 (0,661-0,878)	55,5	83,7	76,9	65,9	1,11
low est tw o segments	0,725 (0,609-0,842)	58,3	81,0	75,0	66,6	1,19
Territorium	0,722 (0,605-0,839)	58,3	83,7	77,7	67,3	1,53

### 3.7 Verbesserte Detektion einer Mehrgefäß-KHK mittels QP-SCMR

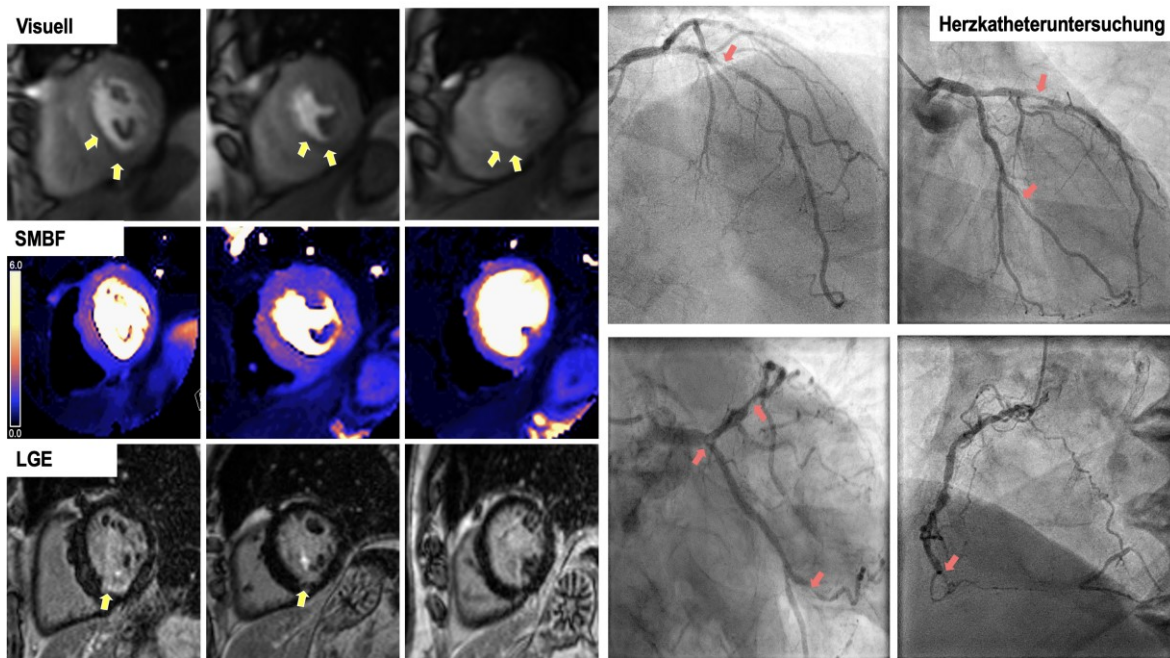
In der CTO-Gruppe hatten 17 von 36 Patienten (47,2%) eine zusätzliche hochgradige Stenose in einer anderen Koronararterie als dem CTO-Gefäß. Von diesen zeigten 7 (41,1%) eine Belastungsischämie im Versorgungsgebiet dieser Koronararterie in der visuellen Beurteilung. Von den 19 Patienten (52,8%), welche keine relevante Stenose außer der CTO aufwiesen, gab es nur bei 1 Patienten (5%) eine falsch positive visuelle Beurteilung. In der quantitativen Perfusionsanalyse konnten die „single lowest segment“-Methode und die „lowest two segments“-Methode 78,3% bzw. 87,0% der zusätzlichen relevanten Stenosen erkennen. Die Spezifität der beiden Methoden lag bei 45,5% bzw. 34,1%. Die territoriumbasierte Methode detektierte zusätzliche hochgradige Stenose bei 56,5% der Patienten mit CTO und Mehrgefäß-KHK korrekt mit einer Spezifität von 63,6%. Durch die Kombination aus visueller Beurteilung und quantitativer Analyse mittels der „single lowest segment“, „two lowest segments“-Methode und der territoriumbasierten-Methode mit Hilfe der zuvor definierten optimalen Grenzwerte (SMBF <1,46 ml/g/min bzw. SMBF 1,65 ml/g/min bzw. MPR 2,41 bzw. 2,40 bzw. 2,77 siehe **Tabelle 5**) konnte eine Sensitivität von 82,6%, 91,3% und 69,6% bei einer Spezifität von 45,5%, 34,1% und 63,6% für die zusätzliche Detektion einer relevanten Stenose in der CTO-Gruppe erzielt werden. Die beste diagnostische Fähigkeit zeigte die Kombination

aus visueller Beurteilung mit der territoriumbasierten quantitativen Auswertung (AUC: 0,666 (0,529-0,803), Sensitivität: 69,6%, Spezifität: 63,6%, PPV: 50%, NPV: 80%). Die **Abbildung 13** stellt die Sensitivität der visuellen Beurteilung, der „single lowest segment“-Methode sowie der Kombination beider Methoden dar.



*Abbildung 13: Beste Detektion zusätzlicher hochgradiger Stenosen bei Patienten mit CTO durch Kombination aus quantitativer und qualitativer Perfusionsanalyse*

*Darstellung der Sensitivität von visueller Beurteilung (beige), quantitativer Analyse (blau) sowie kombinierter Perfusionsanalyse (grün). Letztere identifiziert zusätzliche hochgradige Stenosen bei Patienten mit CTO mit der höchsten Sensitivität.*



*Abbildung 14: Patient mit CTO und zusätzlichen relevanten Stenosen, welche nur in der quantitativen Perfusionsanalyse detektiert wurden*

**Links:** Die visuelle Beurteilung ergab eine Belastungsischämie inferoseptal (gelbe Pfeile) über das kleine Infarktgebiet hinausgehend, vereinbar mit einer koronaren 1-Gefäßerkrankung. Die Color-Maps der quantitativen Perfusionsanalyse zeigte allerdings pathologische SMBF-Werte im gesamten LV-Myokard, welche auf eine schwere 3-Gefäßerkrankung hindeuten. **Rechts:** Die anschließende Koronarangiographie dieses Patienten bestätigten die koronare 3-Gefäßerkrankung mit CTO der RCA und zusätzlichen hochgradigen Stenosen des RIVA und des RCX (rote Pfeile) (Quelle: Robert Bosch Krankenhaus, Stuttgart)

### 3.8 Einfluss eines vorangegangenen Myokardinfarkts auf die Studienergebnisse

Bekanntermaßen beeinträchtigt das Vorliegen eines abgelaufenen Myokardinfarkts (ischämisches LGE) die visuelle Beurteilbarkeit der SCMR-

Perfusionsbilder. Es ist daher möglich, dass dieses die bisher dargestellten Ergebnisse beeinflussen könnte. Deswegen wurde als nächstes eine Subgruppenanalyse mit allen Patienten ohne Zeichen eines myokardialen Infarkts in der CMR (kein ischämisches LGE, insgesamt 69 Patienten) durchgeführt. Diese Analyse zeigt ähnliche Ergebnisse bezüglich der SMBF-Werte zwischen den Gruppen mit obstruktiven KHK (relevante Stenose, CTO). Die Ergebnisse bezüglich der MPR sind ähnlich, jedoch statistisch nicht signifikant (höchstwahrscheinlich aufgrund der kleineren Population) (**Tabelle 7**).

**Tabelle 7: Baseline Patientencharakteristika-kein myokardialer Infarkt vorhanden**

*In der Tabelle 7 zeigen sich die Patientencharakteristika der Subgruppenanalyse mit allen Patienten ohne Zeichen eines myokardialen Infarkts in der CMR (kein ischämisches LGE)*

<b>Anzahl oder IQR</b>	<b>NOCAD</b>	<b>Hochgradige Stenose</b>	<b>CTO</b>	<b>p-Wert alle 3 Gruppen</b>	<b>p-Wert Hochgradige Stenose vs. CTO</b>
Anzahl der Patienten	38	21	10	69	31
Alter [Jahre, Median]	62 (56-71,2)	73 (66,0-80,0)	68 (61,8-74,2)	<b>0,002</b>	0,173
Geschlecht, männlich	27 (71,1%)	15 (71,4%)	8 (80,0%)	0,846	1,000
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,4 (25,1-31,1)	26,8 (24,3-29,8)	27,4 (23,7-32,6)	0,479	0,492
BSA [m <sup>2</sup> ]	1,98 (1,86-2,11)	1,99 (1,84-2,09)	2,09 (1,90-2,27)	0,326	0,159
<b>Risikofaktoren</b>					
Arterielle Hypertonie	23 (60,5%)	13 (61,9%)	6 (60,0%)	0,993	1,000
Raucheranamnese					
- Ex-Raucher	9 (23,7%)	9 (42,9%)	2 (20,0%)	0,238	0,262
- Aktuelle Raucher	8 (21,1%)	6 (28,6%)	1 (10,0%)	0,497	0,379
Diabetes mellitus	7 (18,4%)	3 (14,3%)	2 (20,0%)	0,897	1,000
Hyperlipidämie	16 (42,1%)	12 (57,1%)	5 (50,0%)	0,536	1,000

<b>Symptome</b>					
Thorakale					
Beschwerden	26 (68,4%)	12 (57,1%)	7 (70,0%)	0,645	0,697
Dyspnoe	14(36,8%)	12 (57,1%)	5 (50,0%)	0,305	1,000
<b>PCI anamnestisch</b>	8 (21,1%)	4 (19,0%)	2 (20,0%)	0,983	0,181
<b>ACB anamnestisch</b>	3 (7,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,287	-
<b>Lokalisation der obstruktiven Läsionen</b>					
LAD	-	16 (76,2%)	8 (80,0%)	-	1,000
RCA	-	7 (33,3%)	6 (60,0%)	-	0,247
LCX	-	7 (33,3%)	2 (20,0%)	-	0,677
<b>Stressmittel</b>					
Adenosin	26 (68,4%)	18 (85,7%)	9 (90,0%)	0,182	1,000
Regadenoson	12 (31,6%)	3 (14,3%)	1 (10,0%)	0,182	1,000
<b>Visuelle Belastungsischämie</b>	6 (15,8%)	11 (52,4%)	10 (100%)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,012</b>
<b>Nicht ischämische Narbe</b>	5 (13,2%)	2 (9,5%)	0 (0,0%)	0,469	1,000
<b>Ischämische Narbe</b>	-	-	-		
<b>LV-Parameter</b>					
EF	65,5 (61,0-71,2)	68,5 (60,0-74,5)	68 (63,2-71,5)	0,634	1,000
EDV	120,5 (106,5-142,2)	122 (102,7-145,7)	114,5 (92,2-151,5)	0,918	0,812
ESV	40,5 (30,7-52,2)	40,5 (27,2-52,5)	36,0 (31,0-48,5)	0,789	0,812
LVEDD	46 (42,7-49,2)	44 (43,0-48,7)	48,5 (45,5-51,2)	0,231	0,082
IVS	11(10,0-13,0)	11,5 (10,2-14,0)	12 (10,7-14,0)	0,595	0,779
<b>QP-Parameter:</b>					
<b>SMBF pro Segment</b>					
Endokardium	2,07 (1,62-2,70)	1,61 (1,39-2,12)	1,33 (1,17-1,62)	<b>0,001</b>	0,072
Epikardium	2,28 (1,68-2,88)	1,88 (1,65-2,33)	1,67 (1,30-1,85)	<b>0,030</b>	0,147
Transmural	2,13 (1,60-2,78)	1,76 (1,56-2,22)	1,56 (1,24-1,68)	<b>0,009</b>	0,059
Transmural niedrigstes AHA Segment	1,67 (1,17-2,19)	1,27 (1,03-1,59)	0,87 (0,73-1,07)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,009</b>
Transmural bestes AHA Segment	2,98 (2,14-3,81)	2,37 (1,93-3,00)	2,21 (1,86-2,51)	0,060	0,466
<b>SMBF pro Gefäß</b>					
LAD Transmural	2,45 (1,73-2,90)	1,73 (1,42-2,33)	1,53 (1,08-1,94)	<b>0,004</b>	0,201
LCX Transmural	2,24 (1,66-2,88)	1,88 (1,51-2,38)	1,74 (1,58-1,96)	0,075	0,370

RCA Transmural	1,95 (1,40-2,48)	1,65 (1,42-2,09)	1,25 (1,07-1,65)	<b>0,013</b>	0,043
Transmural					
niedrigstes AHA	1,89 (1,40-2,43)	1,50 (1,32-1,93)	1,11 (0,92-1,54)	<b>0,002</b>	<b>0,017</b>
Territorium					
<b>MPR pro Segment</b>					
Endokardium	2,57 (1,76-3,45)	2,12 (1,56-2,46)	1,76 (1,26-2,19)	<b>0,006</b>	0,201
Epikardium	2,89 (1,75-4,31)	2,25 (1,91-2,93)	2,09 (1,48-2,93)	0,077	0,348
Transmural	2,76 (1,74-3,82)	2,20 (1,73-2,66)	1,96 (1,35-2,63)	<b>0,038</b>	0,327
Transmural					
niedrigstes AHA	2,09 (1,48-2,91)	1,57 (1,30-1,97)	1,08 (0,68-1,82)	<b>0,003</b>	0,087
Segment					
Transmural					
bestes AHA	3,48 (2,40-5,21)	2,86 (2,18-3,75)	2,85 (2,13-3,28)	0,063	0,492
Segment					
<b>MPR pro Gefäß</b>					
LAD Transmural	2,81 (1,87-4,05)	2,31 (1,80-2,75)	1,85 (1,32-2,87)	<b>0,031</b>	0,441
LCX Transmural	2,75 (1,73-4,01)	2,32 (1,73-2,80)	2,15 (1,27-2,68)	0,055	0,393
RCA Transmural	2,61 (1,84-3,76)	2,23 (1,75-2,81)	1,98 (1,38-2,47)	<b>0,041</b>	0,268
Transmural					
niedrigstes AHA	2,51 (1,70-3,73)	2,04 (1,57-2,55)	1,44 (0,96-2,29)	<b>0,006</b>	0,079
Territorium					

---

Die Werte sind als Anzahl (%) oder Medianen (25. - 75. Perzentile) angegeben.

## 4. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der voll-automatischen quantitativen Analyse der Stress-CMR-Perfusion bei Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad einer KHK. Hierfür wurden konsekutive Patienten eingeschlossen, bei denen am Robert Bosch Krankenhaus Stuttgart innerhalb eines Zeitraums von 6 Monaten sowohl eine QP-SCMR als auch eine Koronarangiographie durchgeführt wurde. Die wichtigsten Ergebnisse sind:

- SMBF und MPR unterschieden sich signifikant zwischen Patienten ohne relevante KHK (NOCAD), Patienten mit hochgradiger Stenose (>70%) und Patienten mit CTO, wohingegen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der RMBF-Werte beobachtet werden konnte.
- Mittels ROC Analyse konnte eine gute diagnostische Genauigkeit der automatisierten QP-SCMR-Auswertung für die Detektion einer obstruktiven KHK nachgewiesen werden, welche mindestens gleichwertig mit der visuellen Befundung durch erfahrene CMR-Spezialisten war. Darüber hinaus wurden optimale Grenzwerte für die Vorhersage einer hochgradigen Stenose und einer CTO ermittelt.
- Bei Patienten mit Belastungsischämie in der SCMR ermöglicht die QP-SCMR eine nicht-invasive Vorhersage, ob es sich um eine hochgradige Stenose oder eine CTO handelt (AUC: 0,794, Sensitivität 86,1%, Spezifität 62,1%, PPV 68,8%, NPV 82,1%). Auch hierfür konnten optimale Grenzwerte für MPR und SMBF ermittelt werden.

- Die Kombination aus visueller Befundung und quantitativer Perfusionsauswertung ermöglicht eine präzise Vorhersage einer koronaren Mehrgefäßerkrankung bei Patienten mit CTO.

#### *4.1 Diagnostische Genauigkeit der visuellen und quantitativen SCMR-Auswertung für die Detektion der obstruktiven KHK*

Basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien konnten in einem Rekrutierungszeitraum von 21 Monaten 130 Patienten in diese Studie eingeschlossen werden. Nach Subgruppierung in Patienten mit nicht-obstruktiven Koronarien (<70%), Patienten mit hochgradiger Stenose (>70%) und Patienten mit CTO wurde die Spezifität und Sensitivität der visuellen und der quantitativen Perfusionsbeurteilung untersucht.

Für die visuelle Beurteilung durch erfahrene CMR-Experten konnte eine Sensitivität von 72,6% und eine Spezifität von 82,4% für die Erkennung einer hochgradigen Stenose ermittelt werden. Diese Werte sind vergleichbar mit weiteren großen Studien, welche sich der visuellen Beurteilung der SCMR widmeten (Ricci et al. 2023, Baessato et al. 2021). Für die verbleibende diagnostische Ungenauigkeit der SCMR sind unterschiedliche Gründe bekannt: Einerseits können Patienten mit Kardiomyopathien, insbesondere der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM), unabhängig von einer KHK eine Belastungsischämie aufweisen (Hughes et al. 2021, Hughes et al. 2023). Andererseits führt das technisch-bedingte „dark rim“-Artefakt zu falsch positiven visuellen SCMR-Befundungen (Kellman und Arai 2007). Zudem ist eine obstruktive KHK (in dieser Studie definiert als Stenose >70%) nicht zwingend mit einer hämodynamischen Relevanz verbunden, da weitere Faktoren wie der Kollateralkreislauf, die Lokalisation der Stenose, die Gefäßgröße und die Mikrozirkulation eine bedeutsame Rolle spielen (Patel et al. 2021).

Die quantitative SCMR-Analyse in dieser Studie ergab signifikante Unterschiede hinsichtlich der SMBF- und MPR-Werte je nach Schwere der KHK (NOCAD vs. hochgradige Stenose vs. CTO). Es zeigten sich diese signifikanten Unterschiede für sämtliche Subanalysen des subendokardialen, subepikardialen und transmuralen LV-Myokards sowie für die territoriumbasierte, die segmentbasierte und die globale Analyse. Diese Beobachtung ist im Einklang mit den Ergebnissen der vor kurzem publizierten Studien von Crawley et al. (Crawley et al. 2024), Kotecha et al. (Kotecha et al. 2019) und Hoek et al. (Hoek, R. et al. 2024), wobei in diesen Studien lediglich ein Vergleich von NOCAD vs. obstruktive KHK erfolgte. Die vorliegende Studie ergänzt die bisherige Literatur somit noch um die Gruppe der Patienten mit CTO, deren SMBF- und MPR-Werte sich nochmal signifikant von Patienten mit hochgradiger Stenose unterscheiden. Die beste diagnostische Fähigkeit für die Detektion einer hochgradigen Stenose zeigte in dieser Studie die segmentbasierte Analyse („single lowest segment“ bzw. „lowest two segments“ mit einer Sensitivität von 80,8% und 83,5% sowie einer Spezifität von 66,6% und 63,1%). Diese zeigten eine mindestens gleichwertige diagnostische Genauigkeit im Vergleich zur reinen visuellen Interpretation der Stress-Perfusion durch erfahrene Ärzte (Sensitivität 72,6%, Spezifität 82,5%) (**Abbildung 9**).

#### *4.2 Optimale Grenzwerte für die quantitative SCMR-Perfusionsanalyse*

Mittels ROC-Analyse konnten optimale Grenzwerte für die Detektion einer obstruktiven KHK (MPR <1,89 oder SMBF <1,28 ml/g/min in mindestens einem AHA Segment, MPR <1,91 oder SMBF <1,50 ml/g/min in einem ganzen AHA-Territorium) identifiziert werden. Die ermittelten SMBF-Grenzwerte unterscheiden sich von ähnlichen Studien auf diesem Gebiet (Kotecha et al. 2019, Crawley et al. 2024, Hoek R. et al. 2024). Die Vergleichbarkeit ist dabei abhängig von der verwendeten quantitativen Analyse-Methode (**Tabelle 8**). Darüber hinaus unterscheiden sich die

ermittelten SMBF- und MPR-Werte sowohl der erkrankten als auch der gesunden Segmente. Beispielsweise sind die SMBF-Werte in den Versorgungsgebieten nicht-stenosierter Koronarien niedriger als bei Crawley et al. Im Gegensatz dazu sind die SMBF und MPR-Werte im Vergleich zu Hoek et al. deutlich höher (Crawley et al. 2024, Hoek R. et al. 2024). Eine insuffiziente Hyperämie erscheint in der aktuellen Arbeit unwahrscheinlich, da anerkannte Kriterien der unzureichenden Hyperämie als Ausschlusskriterien angewandt wurden (SMBF <1,43ml/g/min in allen AHA-Segmenten sowie Anstieg der Herzfrequenz nach der Vasodilatation <15/Min (Kotecha et al. 2021). Somit ist anzunehmen, dass es andere Gründe für die beobachteten Unterschiede gibt.

*Tabelle 8: Einordnung der ermittelten Grenzwerte für die Detektion der obstruktiven KHK mittels QP-SCMR in die bisherige Literatur*

*In der Tabelle 8 werden die ermittelten Grenzwerte bezüglich der Detektion der obstruktiven KHK mittels QP-SMR dieser Studie sowie ähnlicher Studien auf diesem Gebiet dargestellt*

<b>Methode</b>	<b>Aktuelle Arbeit</b>	<b>Crawley et al.</b>	<b>Kotecha et al.</b>	<b>Hoek et al.</b>
low est two segments- MBF	1,45	1,94	-	-
low est two segments - MPR	1,61	1,90	-	-
Territoriumbasiert - MBF	1,50	1,94	1,94	1,43
Territoriumbasiert - MPR	1,91	1,97	1,96	-

Diese Unterschiede könnten durch mehrere Faktoren erklärt werden:

1. Differenzen bezüglich der Charakteristika der jeweiligen Studienpopulation (Geschlecht, Alter der Population):

Beispielsweise waren die Patienten in der vorliegenden Studie im Vergleich zu den Studien von Crawley et al, Kotecha et al. und Hoek et al. im Durchschnitt um 3-7 Jahre älter. Bekanntermaßen nehmen SMBF und MPR mit zunehmendem Alter ab (Sperry et al. 2024, Brown et al. 2023). Zudem gibt es in der Literatur Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die SMBF und MPR-Werte. Frauen zeigen höhere SMBF-Werte beziehungsweise ähnliche bis niedrigere MPR-Werte (Sperry et al. 2024, (Brown et al. 2023)). In der Studie von Crawley et al. gab es einen höheren weiblichen Anteil (45%) im Vergleich zu der vorliegenden Studie (20,8%). In den Studien von Kotecha et al. und Hoek et al. war der weibliche Anteil jedoch ähnlich im Vergleich zu dieser Studie (18,5% vs. 17% vs. 20,8%) (Kotecha et al. 2019, Crawley et al. 2024, Hoek et al. 2024).

2. Differenzen in Bezug auf die Vasodilatation beziehungsweise das Stress-Protokoll (Adenosin vs. Regadenoson Untersuchungen (Moutzoukis et al. 2024)):

Im Vergleich zu Crawley et al. war der Anteil an Regadenoson-Stress in der vorliegenden Arbeit höher (23,1% vs. 6,3%). Bei den Studien von Kotecha et al. sowie Hoek et al. wurde ausschließlich Adenosin verwendet (Kotecha et al. 2019, Crawley et al. 2024, Hoek et al. 2024).

3. Differenzen bei der Relevanz der epikardialen KHK und mikrovaskulären Erkrankung:

Hoher Anteil an CTO in unserem Kollektiv im Vergleich zu den anderen Studien. Somit insgesamt schwere beziehungsweise komplexe KHK-Patienten, wodurch auch eine stärkere Beteiligung der Mikrovaskulatur im aktuellen Kollektiv denkbar ist. Dies könnte zu geringeren SMBF und MPR Werten führen.

4. Das angewendete Magnetfeld könnte die Ergebnisse der Quantifizierung des Blutflusses beeinflussen (Gottbrecht et al. 2019, Granitz et al. 2019, Hanson et al. 2020). Sowohl in dieser Studie als auch in den Studien von Kotecha et al. und Hoek et al. wurde die QP-SCMR-Untersuchungen bei 1.5T Scanner durchgeführt. Bei der Studie von Crawley et al. wurde jedoch ein 3T Scanner verwendet (Kotecha et al. 2019, Crawley et al. 2024, Hoek et al. 2024).

#### *4.3 Differenzierung der CTO von Stenosen mittels QP-SCMR*

In dieser Studie wiesen 27,6% der eingeschlossenen Patienten eine CTO auf. Dies ermöglichte Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der diagnostischen Effizienz und Zuverlässigkeit der MBF-Quantifizierung mittels QP-SCMR in dieser speziellen Subgruppe. Basierend auf den unterschiedlichen SMBF- und MPR-Werten zwischen Patienten mit hochgradiger Stenose und Patienten mit CTO untersuchten wir die Fähigkeit der QP-SCMR, eine CTO nicht-invasiv zu detektieren. Hierfür wurden außerdem optimale Grenzwerte ermittelt. Das Vorhersagen einer CTO mittels QP-SCMR unter den Patienten mit Belastungsischämie in der SCMR gelang mit einer Sensitivität und Spezifität von 80,6% bzw. 62,5% (SMBF- „single lowest segment“-Methode). Mit dieser Arbeit konnte somit erstmals gezeigt werden, dass sich die QP-SCMR zur nicht-invasiven Unterscheidung von Stenose und CTO eignet. Dies könnte in der klinischen Routine hilfreich sein, um die weitere Diagnostik und Therapie dieser Patienten zielgerichteter planen zu können, beispielsweise durch frühzeitige Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum für komplexe Interventionen bzw. CTO-Rekanalisationen (Hamzaraj et al. 2022).

#### *4.4 Verbesserte Detektion der Mehrgefäß-KHK bei Patienten mit CTO durch QP-SCMR-Analyse*

Bei Patienten mit CTO liegt häufig eine Mehrgefäß-KHK vor (Lin et al. 2022). Nicht selten ist die korrekte visuelle SCMR-Beurteilung bei einer Mehrgefäß-KHK erschwert. Eine globale subendokardiale Belastungsischämie bei balancierter 3-Gefäßerkrankung kann fälschlicherweise als „dark rim“-Artefakt interpretiert werden (Kellman und Arai 2007, Unal et al. 2021). Außerdem können separate Belastungsischämien unmittelbar ineinander übergehen und daher lediglich als ein einzelnes Ischämieareal fehlinterpretiert werden (Moutzoukis et al. 2024, Scannell, C.M et al. 2024, Fenchel et al. 2004, Plein et al. 2007). Eine hierdurch potentielle resultierende inkomplette Revaskularisierung kann von prognostischer Relevanz sein (Mavromatis et al. 2023). Die vorliegende Arbeit untersuchte, ob die automatisierte QP-SCMR-Auswertung in der herausfordernden Konstellation einer Mehrgefäß-KHK mit CTO und zusätzlicher hochgradiger Stenose hilfreich sein könnte. Tatsächlich wurde eine weitere hochgradige Stenose zusätzlich zur CTO eines anderen Gefäßes bei mehr als der Hälfte der Fälle in der visuellen Beurteilung übersehen bzw. fehlinterpretiert. Die quantitative Perfusionsanalyse mittels der „lowest segment“-Methode erzielte hierbei hingegen eine Sensitivität von 78,3%. Dies war jedoch mit einer geringen Spezifität (45,5%) verbunden, welche möglicherweise durch zusätzliche mikrovaskuläre Dysfunktion bei Patienten mit schwerer KHK bedingt sein könnte. Die Kombination sowohl der visuellen als auch der quantitativen SCMR-Beurteilung erlaubte eine bessere diagnostische Genauigkeit bei der Detektion der Mehrgefäß-KHK (AUC 0,640 (0,505-0,776)) als die visuelle oder quantitative Beurteilung allein. Somit könnte die Kombination einer quantitativen und qualitativen Beurteilung zu einer verbesserten Diagnostik von Patienten mit Mehrgefäß-KHK beitragen.

#### *4.5 Empfohlener Algorithmus für die Beurteilung der quantitativen SCMR-Auswertung*

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie konnte folgender diagnostischer Algorithmus für die Beurteilung der QP-SCMR entwickelt werden, um den Koronarbefund und die Schwere der KHK nicht-invasiv exakter vorherzusagen. Zusammengefasst liegt bei Patienten mit visueller Belastungsischämie und transmuralen SMBF  $<1,09$  ml/g/min in mindestens einem AHA-Segment sehr wahrscheinlich eine CTO vor. Eine zweite Belastungsischämie mit transmuralen SMBF zwischen  $1,09$  ml/g/min und  $1,46$  ml/g/min („single lowest segment“-Methode) deutet auf eine Mehrgefäß-KHK mit CTO und zusätzlicher hochgradiger Stenose hin. Umgekehrt ist das Vorliegen einer CTO sehr unwahrscheinlich bei Patienten mit transmuralen SMBF-Werten  $>1,09$  ml/g/min in allen AHA-Segmenten.

## QP-SCMR und KHK Schwergrad

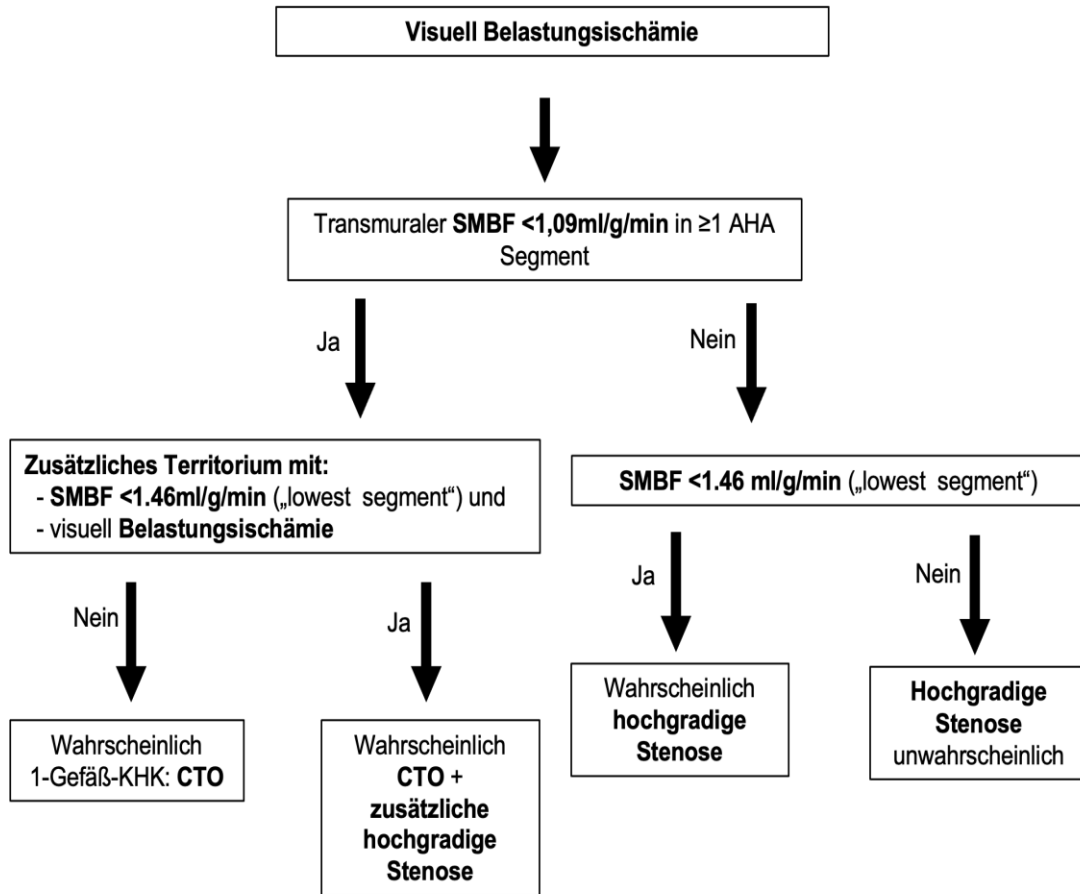


Abbildung 15: Empfohlener diagnostischer Algorithmus für die kombinierte visuelle und quantitative SCMR-Befundung

In dieser Abbildung wird ein empfohlener Algorithmus zur Identifizierung von hochgradiger Stenose, CTO und Mehrgefäß-KHK mittels Kombination aus quantitativer und visueller SCMR-Beurteilung.

#### 4.6 Limitationen dieser Studie

Folgende Limitationen dieser Studie sind zu nennen:

- Es handelt sich hierbei um eine monozentrische Hypothesen-generierende Studie. Um die beschriebenen Beobachtungen zu reproduzieren und zu bestätigen, bedarf es weiterer multizentrischer prospektiver Studien.
- Die Einschätzung des Schweregrads von Koronarstenosen in der Koronarangiographie erfolgte visuell. Ergänzende intrakoronare physiologische Druckdraht-Messung wurden nur in wenigen Fällen durchgeführt, sodass diesbezüglich keine ausreichende Anzahl an Patienten für eine Subgruppenanalyse zur Verfügung stand. Die niedrigen SMBF-Werte im Bereich der visuell als hochgradig eingeschätzten Stenosen deuten auf deren tatsächliche hämodynamische Relevanz hin. Darüber hinaus könnte die Einschätzung des Schweregrads der Koronarstenosen zwischen unterschiedlichen Herzkatheterärzten variieren.
- Bei manchen Patienten dieser Studie wurde die pharmakologische koronare Vasodilatation nicht mit Hilfe von Adenosin sondern Regadenoson induziert. Die Anwendung von Regadenoson könnte einen Einfluss auf die RMBF und MPR haben, ein Einfluss auf die SMBF-Werte konnte kürzlich jedoch ausgeschlossen werden. (Moutzoukis et al. 2024).

#### *4.7 Klinische Perspektive*

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigt den potenziellen klinischen Nutzen einer automatisierten Quantifizierung der myokardialen Perfusion zusätzlich zur visuellen Beurteilung der kardialen Stress-MRT. Die Berücksichtigung der SMBF und MPR-Werte verbessern die Detektion einer obstruktiven KHK und erlaubt die akkurate Differenzierung zwischen hochgradiger Stenose und CTO. Größere, multizentrische Studien sind notwendig, um die Beobachtungen zu verifizieren und die optimalen Grenzwerte für die QP-SCMR-Beurteilung je nach Patientencharakteristika weiter zu individualisieren.

## 5. Zusammenfassung

Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) hat in den letzten Jahrzehnten eine fortlaufende technologische Entwicklung erfahren und stellt heute eine vielseitige diagnostische Methode in der klinischen Routine dar. Die Stress-CMR erlaubt die Detektion einer hämodynamisch relevanten Koronarstenose auf Basis einer pharmakologisch induzierten Vasodilatation. In den vergangenen Jahren wurde zusätzlich zur bisherigen visuellen Beurteilung der Stress-CMR eine voll-automatisierte Quantifizierung des myokardialen Blutflusses (MBF) und der myokardialen Perfusionsreserve (MPR) entwickelt. Hinsichtlich des diagnostischen Stellenwerts dieser quantitativen Perfusionsanalyse existieren bisher kaum Daten, insbesondere bei Patienten mit chronischen Koronarverschlüssen (CTO), welches die schwerste Form der koronaren Herzkrankheit (KHK) darstellt.

Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung des diagnostischen Werts der automatisierten SCMR-Quantifizierung bei Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad einer KHK.

In diese Studie wurden 130 Patienten (Alter 66,7 (59,7-75,2) Jahre, 79,2% Männer) eingeschlossen. Die Patienten wurden in drei Gruppen gemäß des Schweregrads der KHK aufgeteilt (nicht-obstruktive KHK [NOCAD] <70%, N=57; hochgradige Stenose >70%, N=37; CTO, N=36). Die Stress-MBF (SMBF) und myokardiale Perfusionsreserve (MPR) waren signifikant niedriger bei Patienten mit einer CTO im Vergleich zu Patienten mit NOCAD bzw. hochgradiger Stenose. Ein segmentaler SMBF-Wert <1,09 ml/g/min erlaubt eine Differenzierung zwischen CTO und hochgradiger Stenose mit guter Genauigkeit (AUC 0,794 (0,691-0,896)). Die Kombination der visuellen und quantitativen Perfusionsanalyse zeigte die höchste Sensitivität bezüglich der Identifizierung einer zusätzlichen hochgradigen Stenose bei Patienten mit einer CTO (82,6%).

Die Einführung der automatisierten quantitativen Perfusionsanalyse für die SCMR-Befundung hat somit das Potenzial, die nicht-invasive Charakterisierung von Patienten mit (vermuteter) KHK zu verbessern, indem es Aussagen hinsichtlich des

Schweregrads der KHK und des Ausmaßes des tatsächlichen Ischämieareals ermöglicht, was durch die bisherige rein visuelle Beurteilung nicht mit vergleichbarer Genauigkeit möglich war. Diese neuen Möglichkeiten der nicht-invasiven Diagnostik können künftig einen Beitrag zu einer zielgerichteten und individualisierten Diagnostik und Behandlung von KHK-Patienten leisten.

## 6. Literaturverzeichnis

Arnold, J.R. et al. 2022. Prevalence and Prognostic Significance of Microvascular Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging* 15(6), pp. 1001–1011. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.11.022.

Baessato, F. et al. 2021. Stress CMR in Known or Suspected CAD: Diagnostic and Prognostic Role. *BioMed Research International* 2021(1). doi: 10.1155/2021/6678029.

Biglands JD et al. 2018. Quantitative Myocardial Perfusion Imaging Versus Visual Analysis in Diagnosing Myocardial Ischemia: A CE-MARC Substudy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 May;11(5):711-718. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.02.019. PMID: 29747847.

Brown, L.A.E. et al. 2023. Sex- and age-specific normal values for automated quantitative pixel-wise myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 24(4), pp. 426–434. doi: 10.1093/ehjci/jeac231.

Camici, P.G. et al. 2015. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nature Reviews Cardiology* 12(1), pp. 48–62. doi: 10.1038/nrcardio.2014.160.

Cerqueira, M.D. et al. 2002. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. *Circulation* 105(4), pp. 539–542. doi: 10.1161/hc0402.102975.

Cheney, A. et al. 2018. Sex-Based Differences in Chronic Total Occlusion Management. *Current Atherosclerosis Reports* 20(12), p. 60. doi: 10.1007/s11883-018-0760-8.

Chong B et al. 2024. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. *Eur J Prev Cardiol*. 2024 Sep 13:zwae281. doi: 10.1093/eurjpc/zwae281. Epub ahead of print. PMID: 39270739.

Crawley, R. et al. 2024. High-Resolution Free-Breathing Automated Quantitative Myocardial Perfusion by Cardiovascular Magnetic Resonance for the Detection of Functionally Significant Coronary Artery Disease. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. doi: 10.1093/ehjci/jeae084.

Dandekar, V.K. et al. 2014. Assessment of global myocardial perfusion reserve using cardiovascular magnetic resonance of coronary sinus flow at 3 Tesla. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 16(1), p. 24. doi: 10.1186/1532-429X-16-24.

Fajadet, J. und Chieffo, A. 2012. Current management of left main coronary artery disease. *European Heart Journal* 33(1), pp. 36–50. doi: 10.1093/eurheartj/ehr426.

Fenchel, M. et al. 2004. Multislice first-pass myocardial perfusion imaging: Comparison of saturation recovery (SR)-TrueFISP-two-dimensional (2D) and SR-TurboFLASH-2D pulse sequences. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 19(5), pp. 555–563. doi: 10.1002/jmri.20050.

Gottbrecht, M. et al. 2019. Native T1 and Extracellular Volume Measurements by Cardiac MRI in Healthy Adults: A Meta-Analysis. *Radiology* 290(2), pp. 317–326. doi: 10.1148/radiol.2018180226.

Granitz, M. et al. 2019. Comparison of native myocardial T1 and T2 mapping at 1.5T and 3T in healthy volunteers. *Wiener klinische Wochenschrift* 131(7–8), pp. 143–155. doi: 10.1007/s00508-018-1411-3.

Hamzaraj, K. et al. 2022. Patient Selection and Clinical Indication for Chronic Total Occlusion Revascularization—A Workflow Focusing on Non-Invasive Cardiac Imaging. *Life* 13(1), p. 4. doi: 10.3390/life13010004.

Hansen, M.S. und Sørensen, T.S. 2013. Gadgetron: An open source framework for medical image reconstruction. *Magnetic Resonance in Medicine* 69(6), pp. 1768–1776. doi: 10.1002/mrm.24389.

Hanson, C.A. et al. 2020. T2 Relaxation Times at Cardiac MRI in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 297(2), pp. 344–351. doi: 10.1148/radiol.2020200989.

Heitner, J.F. et al. 2019. Prognostic Value of Vasodilator Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Cardiology* 4(3), p. 256. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0035.

Hendel, R.C. et al. 2016. CMR First-Pass Perfusion for Suspected Inducible Myocardial Ischemia. *JACC: Cardiovascular Imaging* 9(11), pp. 1338–1348. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.09.010.

Hoek, R. et al. 2024. Diagnostic performance of quantitative perfusion cardiac magnetic resonance imaging in patients with prior coronary artery disease, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 26, Issue 2, February 2025, Pages 207–217, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeae262>

Hsu, L.-Y. et al. 2018. Diagnostic Performance of Fully Automated Pixel-Wise Quantitative Myocardial Perfusion Imaging by Cardiovascular Magnetic Resonance. *JACC: Cardiovascular Imaging* 11(5), pp. 697–707. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.01.005.

Hsu, L.-Y. et al. 2012. A Quantitative Pixel-Wise Measurement of Myocardial Blood Flow by Contrast-Enhanced First-Pass CMR Perfusion Imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging* 5(2), pp. 154–166. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.07.013.

Hughes RK et al. 2021. Myocardial Perfusion Defects in Hypertrophic Cardiomyopathy Mutation Carriers. *J Am Heart Assoc.* 2021 Aug 3;10(15):e020227. doi: 10.1161/JAHA.120.020227. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34310159; PMCID: PMC8475659.

Hughes RK et al. 2024. Improved Diagnostic Criteria for Apical Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2024 May;17(5):501-512. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.07.012. Epub 2023 Oct 11. PMID: 37831014.

Jerosch-Herold et al. 1998. Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. *Medical Physics* 25(1), pp. 73–84. doi: 10.1118/1.598163.

Kearney, K. et al. Update on the Management of Chronic Total Occlusions in Coronary Artery Disease. *Curr Atheroscler Rep* 19, 19 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0655-0>

Kellman, P. und Arai, A.E. 2007. Imaging Sequences for First Pass Perfusion - A Review. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 9(3), pp. 525–537. doi: 10.1080/10976640601187604.

Kellman, P. et al. 2016. Myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance: optimized dual sequence and reconstruction for quantification. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 19(1), p. 43. doi: 10.1186/s12968-017-0355-5.

Kellman, P. et al. 2017. Myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance: optimized dual sequence and reconstruction for quantification. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 19(1), p. 43. doi: 10.1186/s12968-017-0355-5.

Kellman, P. et al. 2005. Motion-corrected free-breathing delayed enhancement imaging of myocardial infarction. *Magnetic Resonance in Medicine* 53(1), pp. 194–200. doi: 10.1002/mrm.20333.

Knuuti, J. et al. 2018. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis

focused on post-test disease probability. *European Heart Journal* 39(35), pp. 3322–3330. doi: 10.1093/eurheartj/ehy267.

Kotecha, T. et al. 2019. Automated Pixel-Wise Quantitative Myocardial Perfusion Mapping by CMR to Detect Obstructive Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging* 12(10), pp. 1958–1969. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.022.

Kotecha, T. et al. 2021. Quantitative cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion mapping to assess hyperaemic response to adenosine stress. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 22(3), pp. 273–281. doi: 10.1093/ehjci/jeaa252.

Kramer, C.M. et al. 2020. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 22(1), p. 17. doi: 10.1186/s12968-020-00607-1.

Libby, P. und Theroux, P. 2005. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation* 111(25), pp. 3481–3488. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878.

Lin, S. et al. 2022. Coronary Artery Bypass Grafting and Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Chronic Total Occlusion and Multivessel Disease. *Circulation. Cardiovascular interventions* 15(2), p. e011312. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011312.

Manisty, C. et al. 2015. Splenic Switch-off: A Tool to Assess Stress Adequacy in Adenosine Perfusion Cardiac MR Imaging. *Radiology* 276(3), pp. 732–740. doi: 10.1148/radiol.2015142059.

Mavromatis, K. et al. 2023. Complete Revascularization and Angina-Related Health Status in the ISCHEMIA Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 82(4), pp. 295–313. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.025.

Mordini, F.E. et al. 2014. Diagnostic Accuracy of Stress Perfusion CMR in Comparison With Quantitative Coronary Angiography. *JACC: Cardiovascular Imaging* 7(1), pp. 14–22. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.08.014.

Moutzoukis, G. et al. 2024. Systematic underestimation of myocardial perfusion reserve by regadenoson stress perfusion CMR—when haste makes waste. *Clinical Research in Cardiology*. doi: 10.1007/s00392-024-02405-6.

Moutzoukis, G. et al. 2024 Artificial intelligence based quantitative myocardial blood flow assessment facilitates the detection of multi-vessel coronary artery disease following vasodilator stress perfusion cardiovascular MR imaging. *European Heart Journal - Imaging Methods and Practice* 2(1). doi: 10.1093/ehjimp/qyae045.

Ong, P. et al. 2016. Treatment of Angina Pectoris Associated with Coronary Microvascular Dysfunction. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 30(4), pp. 351–356. doi: 10.1007/s10557-016-6676-z.

Patel, M.R. et al. 2010. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *New England Journal of Medicine* 362(10), pp. 886–895. doi: 10.1056/NEJMoa0907272.

Patel, P. et al. 2021. Functional Assessment of Coronary Artery Lesions—Old and New Kids on the Block. *International Journal of Angiology* 30(01), pp. 040–047. doi: 10.1055/s-0041-1723942.

Plein, S. et al. 2007. Dynamic contrast-enhanced myocardial perfusion MRI accelerated with *k-t* sense. *Magnetic Resonance in Medicine* 58(4), pp. 777–785. doi: 10.1002/mrm.21381.

Rajiah, P.S. et al. 2025. Artifacts at Cardiac MRI: Imaging Appearances and Solutions. *RadioGraphics* 45(1). doi: 10.1148/rg.230200.

Ralapanawa, U. und Sivakanesan, R. 2021. Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. *Journal of epidemiology and global health* 11(2), pp. 169–177. doi: 10.2991/jegh.k.201217.001.

Ricci, F. et al. 2023. Diagnostic and Prognostic Value of Stress Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease. *JAMA Cardiology* 8(7), p. 662. doi: 10.1001/jamacardio.2023.1290.

Scannell, C.M. et al. 2024. High-resolution quantification of stress perfusion defects by cardiac magnetic resonance. *European Heart Journal - Imaging Methods and Practice* 2(1). doi: 10.1093/ehjimp/qyae001.

Schröder, T. 2023. DICOM Parsing with R, R-Bloggers 2023, <https://www.r-bloggers.com/2023/12/dicom-parsing-with-r/>

Schulz-Menger, J. et al. 2013. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 15(1), p. 35. doi: 10.1186/1532-429X-15-35.

Seitz, A. et al. 2019. Impact of caffeine on myocardial perfusion reserve assessed by semiquantitative adenosine stress perfusion cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 21(1), p. 33. doi: 10.1186/s12968-019-0542-7.

Seitz, A. et al. 2022. CMR findings in patients referred for suspected myocarditis following mRNA-based COVID vaccination compared with pre-COVID myocarditis referrals: A single-centre observational study. *IJC Heart & Vasculature* 43, p. 101142. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101142.

Silva, R.D. und Camici, P.G. 1994. Role of positron emission tomography in the investigation of human coronary circulatory function. *Cardiovascular Research* 28(11), pp. 1595–1612. doi: 10.1093/cvr/28.11.1595.

Sourbron, S.P. und Buckley, D.L. 2012. Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability. *Physics in Medicine and Biology* 57(2), pp. R1–R33. doi: 10.1088/0031-9155/57/2/R1.

Sperry, B.W. et al. 2024. Age- and Sex-Specific Myocardial Blood Flow Values in Patients Without Coronary Atherosclerosis on Rb-82 PET Myocardial Perfusion Imaging. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 17(7). doi: 10.1161/CIRCIMAGING.124.016577.

Steg, P.G. und Ducrocq, G. 2016. Future of the Prevention and Treatment of Coronary Artery Disease. *Circulation Journal* 80(5), pp. 1067–1072. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0266.

Ta, A.D. et al. 2018. Fully quantitative pixel-wise analysis of cardiovascular magnetic resonance perfusion improves discrimination of dark rim artifact from perfusion defects associated with epicardial coronary stenosis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 20(1), p. 16. doi: 10.1186/s12968-018-0436-0.

Timmis, A. et al. 2020. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *European Heart Journal* 41(1), pp. 12–85. doi: 10.1093/eurheartj/ehz859.

Travieso, A. et al. 2022. Invasive evaluation of coronary microvascular dysfunction. *Journal of Nuclear Cardiology* 29(5), pp. 2474–2486. doi: 10.1007/s12350-022-02997-4.

Unal, H.B. et al. 2021. Retrospective Detection and Suppression of Dark-Rim Artifacts in First-Pass Perfusion Cardiac MRI Enabled by Deep Learning. In: *2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*. IEEE, pp. 4079–4085. doi: 10.1109/EMBC46164.2021.9630270.

Vasu, S. et al. 2013. Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole- a study of first pass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 15(1), p. 85. doi: 10.1186/1532-429X-15-85.

Villa, A.D.M. et al. 2018. Importance of operator training and rest perfusion on the diagnostic accuracy of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 20(1), p. 74. doi: 10.1186/s12968-018-0493-4.

Vrints, C. et al. 2024. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal* 45(36), pp. 3415–3537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177.

West, A.M. und Beller, G.A. 2010. 256- and 320-row coronary CTA: is more better? *European Heart Journal* 31(15), pp. 1823–1825. doi: 10.1093/eurheartj/ehq153.

Wilke, N. et al. 1993. Contrast-enhanced first pass myocardial perfusion imaging: Correlation between myocardial blood flow in dogs at rest and during hyperemia. *Magnetic Resonance in Medicine* 29(4), pp. 485–497. doi: 10.1002/mrm.1910290410.

Xue, H. et al. 2016. Inline quantitative myocardial perfusion flow mapping. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 18, p. W8. doi: 10.1186/1532-429X-18-S1-W8.

Yokota, S. et al. 2018. Predictors of severe stenosis at invasive coronary angiography in patients with normal myocardial perfusion imaging. *Netherlands Heart Journal* 26(4), pp. 192–202. doi: 10.1007/s12471-018-1091-7.

Zierler, K.L. 1962. Theoretical Basis of Indicator-Dilution Methods For Measuring Flow and Volume. *Circulation Research* 10(3), pp. 393–407. doi: 10.1161/01.RES.10.3.393.

## 7. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Promotionsarbeit wurde von mir verfasst. Dies umfasst neben der Literaturrecherche und dem Textteil auch sämtliche Tabellen sowie die Abbildungen. Auszüge aus dieser Arbeit wurden als Abstrakt von mir veröffentlicht (<https://doi.org/10.1007/s00392-024-02526-y>) und als Kongressbeitrag bei den DGK Herztagen 2024 präsentiert. Ich versichere keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Die Promotionsarbeit wurde im Robert Bosch Krankenhaus unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Heiko Mahrholdt und Dr. med. Andreas Seitz durchgeführt.

Die Datensammlung dieser Studie erfolgte in der Abteilung für Kardiologie und Angiologie des Robert Bosch Krankenhaus Stuttgart durch mich. Die Interpretation, statistische Auswertung, Erstellung der Abbildungen und Analyse der Daten erfolgten durch mich unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Heiko Mahrholdt und Dr. med. Andreas Seitz. Am Screening und der Rekrutierung von Patienten für die Teilnahme am Register mit Titel „*Stuttgarter Register für myokardiale Perfusion: Diagnostischer und prognostischer Stellenwert der quantitativen myokardialen Perfusionsanalyse mittels kardialer Magnetresonanztomographie*“ waren neben mir weitere Prüfärzte beteiligt.

Die Bereitstellung eines Tools zum Datentransfer von DICOM-Daten sowie der elektronischen Studiendatenbank erfolgte durch die Abteilung für Medizininformatik des Bosch Health Campus. Die Extraktion der Daten aus den klinischen Befunden erfolgte durch mich.

Tübingen, den 03.03.2025

Georgios Moutzoukis

## 8. Veröffentlichungen

Auszüge aus dieser Promotionsarbeit wurden im Rahmen des Kongresses DGK-Herztage 2024 als Poster präsentiert:

**„Value of CMR-derived Quantitative Myocardial Blood Flow Assessment in the Setting of Chronic Coronary Occlusion“**

*Georgios Moutzoukis<sup>1</sup>, T. Schroeder<sup>2</sup>, M. Lorenz<sup>1</sup>, R. Bekeredjian<sup>1</sup>, N. Schmid<sup>2</sup>, H. Mahrholdt<sup>1</sup>, A. Seitz<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Bosch Health Campus, Robert Bosch Krankenhaus, Abteilung für Kardiologie und Angiologie, Stuttgart, Deutschland; <sup>2</sup>Bosch Health Campus, Abteilung für Medizininformatik, Stuttgart, Deutschland*

90. Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (German Cardiac Society). Clin Res Cardiol 113, 1285 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00392-024-02406-5>

## 9. Danksagung

An vorrangiger Stelle möchte ich mich bei **Herrn Prof. Dr. med. H. Mahrholdt** und **Herrn Dr. med. A. Seitz** bedanken, die mir die Möglichkeit gegeben haben, diese sehr interessante Arbeit durchzuführen. Für die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Besonderen Dank auch an die gesamte **Arbeitsgruppe der CMR-Abteilung** des Robert Bosch Krankenhauses für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Bei meiner **Familie** und meiner **Ehefrau** möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für vielseitige Unterstützung, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.