

Dr. Jürg Schwitter

Abteilung Kardiologie,
UniversitätsSpital,
Zürich

Abklärung der koronaren Herzkrankheit mittels Herz-MR oder Mehrzeilen-CT

Summary

Non-invasive cardiac imaging with magnetic resonance (CMR) and multi-detector computed tomography (MDCT) has progressed rapidly within the past few years and will most likely become an integral part of the diagnostic work-up of patients with known or suspected coronary artery disease (CAD). In this article, the capabilities, advantages and disadvantages of CMR and MDCT-coronary angiography will be presented and the rationale for their utilisation will be discussed. Therefore, the requirements for a modern management of patients with CAD will be first analysed. Invasive coronary angiography studies in the pre-interventional area showed, that CAD progresses through repeated ruptures of vulnerable plaques. Current imaging techniques are not developed enough for a reliable characterisation of vulnerable plaques in the coronary system. However, vulnerable plaques are defined not only by composition, but also by their stenosis severity, since high-grade stenoses are associated with an increased risk of rupture and occlusion. These severe, haemodynamically significant coronary lesions can be detected by CMR perfusion imaging or by anatomical depiction by MDCT-coronary angiography. In large CMR perfusion multicenter trials, the sensitivity and specificity for detection of $\geq 50\%$ diameter stenoses by CMR perfusion imaging ranges from 86–91% and 65–84%, respectively. In “MR-IMPACT”, the MR perfusion technique was superior to single photon-emission computed tomography (91% and 67% with CMR versus 74% and 57% with SPECT) with exclusion rates of 2.2% and 3.6%, respectively. Advantages of CMR are: high diagnostic performance as proven in multicenter trials, no harmful radiation exposure, and thus repeatability, and the CMR examination is safe and lasts 1–1.5 hours only. For MDCT-coronary angiography, one multicenter trial is available and reported an exclusion rate of 42% of patients because of inadequate image quality, and thus, could not confirm the

single center studies. In single center studies sensitivities and specificities range from 82–95% and 86–98%, respectively. MDCT coronary angiography is relatively easy to apply and lasts about 15 minutes. Due to the radiation exposure, MDCT-coronary angiography seems not ideal for monitoring CAD.

In current practice, patients are examined only after symptoms occur (*re-active* strategy). With this *re-active* strategy, about every second cardiac death occurs before the patient reaches the hospital or the catheter-lab for invasive treatment (statistics USA 2004). The goal of an *active* strategy is therefore to detect high-risk patients earlier by modern diagnostic techniques and to perform revascularisations in these patients before potentially deadly infarcts occur. Since CAD is a chronic disease, an *active* strategy would involve a repeated risk stratification. For such an *active* strategy, an ideal test should therefore be highly accurate, non-harmful, and thus, repeatable, and unexpensive.

Key words: cardiac magnetic resonance; multidetector computed tomography; single-photon emission computed tomography; coronary artery disease, MR-IMPACT trial; non-invasive diagnostics; myocardial infarction; vulnerable plaque

Zusammenfassung

Die nicht-invasive bildgebende Diagnostik mittels Magnetresonanz (MR) und Mehrzeilen-Computertomographie (MZCT) hat in den letzten Jahren eine enorme Entwicklung erlebt und eine breite klinische Anwendung die-

Conflict of interest:
PD Dr. J. Schwitter ist Berater für GE Healthcare und Primary Investigator für das MR-IMPACT (Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary Artery Disease Trial)-Programm.

Korrespondenz:

PD Dr. J. Schwitter

Leitender Arzt Kardiologie und Leiter Herz-MR-Zentrum

UniversitätsSpital Zürich

Abteilung Kardiologie

Rämistrasse 100

CH-8091 Zürich

E-Mail: juerg.schwitter@usz.ch

ser Methoden scheint unmittelbar bevorzuzustehen. Die Einsatzmöglichkeiten sind vielfältig, deshalb wird in diesem Artikel zuerst die zugrundeliegende Fragestellung genauer analysiert: wie schreitet die Koronarsklerose voran und wie können ihre Komplikationen durch ein optimales Management des Patienten verhindert werden. Koronarangiographische Studien, v.a. aus der präinterventionellen Ära zeigten, dass die Koronarerkrankung schubweise durch rezidivierende Rupturen vulnerabler Plaques fortschreitet. Vulnerable Plaques sind charakterisiert durch ihre Komposition und einen hohen Stenosegrad, denn mit zunehmendem Stenosegrad steigt das Risiko für eine okkludierende Plaque-Ruptur. Während die direkte Charakterisierung der Plaque-Komponenten mit heutigen nichtinvasiven Techniken nicht verlässlich möglich ist, sind hochgradige, hämodynamisch signifikante Koronarstenosen einer nichtinvasiven Diagnostik zugänglich. Mittels der MR-Perfusionsuntersuchung können Stenosen mit $\geq 50\%$ Durchmesser in Multizenter-Studien mit Sensitivitäten und Spezifitäten von 86–91% und 65–84% nachgewiesen werden. In «MR-IMPACT» übertraf dies die Szintigraphie (91% und 67% für MR versus 74% und 57% für SPECT) bei Ausschlussraten von lediglich 2,2% bzw. 3,6%. Die Herz-MR-Untersuchung weist folgende Vorteile auf: Eine hohe diagnostische Leistung ist durch Multizenterstudien belegt, sie weist keine schädigende Strahlenbelastung auf und ist deshalb wiederholbar, sie ist sicher und dauert nur 1–1,5 Stunden. Für die MZCT-Koronarangiographie liegt eine Multizenterstudie vor, die bei einer Ausschlussrate von 42% (wegen ungenügender Bildqualität) die Einzelzenterstudien nicht bestätigen konnte. In Einzelzenterstudien liegen die Sensitivitäten und Spezifitäten bei 82–95% bzw. bei 86–98%. Die MZCT-Untersuchung ist einfach in der Handhabung und dauert 15–30 Minuten. Wegen der Strahlenbelastung scheint sie für ein Krankheitsmonitoring weniger geeignet.

Aktuell werden Patienten bevorzugt beim Auftreten von Symptomen abgeklärt (reaktive Strategie). Damit ereignet sich in der industrialisierten Welt immer noch rund die Hälfte aller kardialen Todesfälle, bevor eine Katheterintervention durchgeführt werden kann (Statistik USA 2004). Alternativ stellt der Artikel eine aktive Strategie zur Diskussion, die vermehrt auf Patienten mit hohem Globalrisiko zielt zur Detektion der koronaren Herzkrankheit mittels moderner Verfahren, um dann bei positivem Befund eine koronare

Revaskularisation durchzuführen, bevor es zu einem potentiell tödlichen Infarkt kommt. Da die koronare Herzkrankheit chronisch verläuft, beinhaltet die aktive Strategie eine wiederholte Risiko-Stratifizierung (oder ein Krankheitsmonitoring). Ein idealer Test für eine aktive Strategie sollte genau, nichtschädlich, d.h. wiederholbar, und kostengünstig sein.

Schlüsselwörter: Herz-MR; Mehrzeilen-CT; Myokard-Szintigraphie; koronare Herzkrankheit; MR-IMPACT-Studie; nicht-invasive Diagnostik; Myokardinfarkt; vulnerable Plaque

Generelle Überlegungen zur Datenlage

Die «Interheart»-Studie, eine der grössten Studien, die bislang durchgeführt wurde, zeigte auf, dass das Risiko eines akuten Herzinfarktes durch 9 Risikofaktoren zu 90% erklärt werden kann (Rauchen, Fettstoffwechsel-Störung, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, abdominale Adipositas, psychosoziale Faktoren, täglicher Genuss von Früchten und Obst, Al-

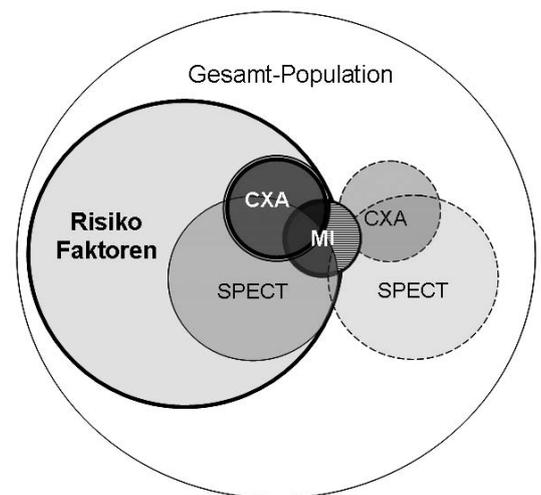


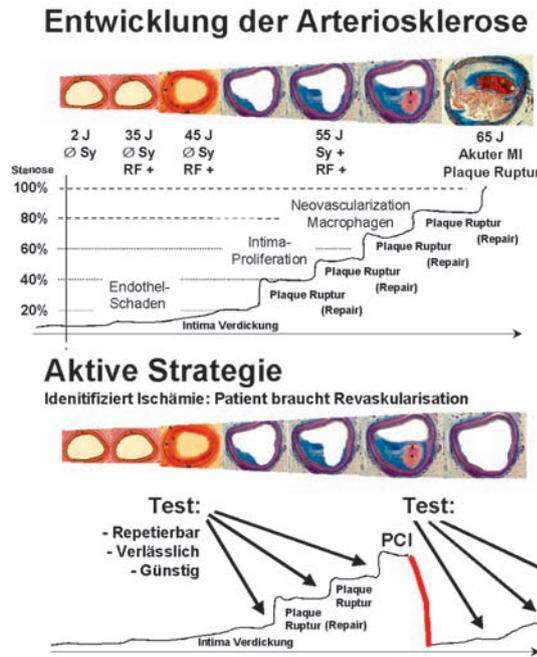
Abbildung 1

Darstellung verschiedener Patientenpopulationen. Die Flächen repräsentieren nicht tatsächliche Zahlenverhältnisse, sondern sollen das Prinzip repräsentativer Populationen veranschaulichen. Aufgrund der Interheart-Studie ist anzunehmen, dass die invasiv (CXA) und die nicht-invasiv abgeklärte Population (z.B. mittels Szintigraphie [SPECT]) sich aus Patienten zusammensetzen, die zirka 90% aller Infarktpatienten darstellen, da die mittels CXA und SPECT abgeklärten Patientinnen und Patienten typischerweise einen oder mehrere Risikofaktoren aufweisen. Es erscheint deshalb unwahrscheinlich, dass diese CXA- und SPECT-Populationen ausserhalb der Risikofaktoren- bez. Infarktpopulation zu finden sind (gestrichelte CXA- und SPECT-Population). Die Resultate von CXA- und SPECT-Studien dürften deshalb für die Infarktpopulation repräsentativ sein.

Abbildung 2

Entwicklung der Arteriosklerose. Häufig kommt es bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren (RF) bereits in der 3. und 4. Dekade zu morphologischen Veränderungen der Gefäßwand (Intimaverdickung), ohne dass Symptome (Sy) auftreten. Fortschreitende Intima-Proliferation, Neovaskularisation und vermehrte Makrophagen-Aktivität führen zu wiederholten Plaque-Rupturen, denen Reparaturvorgänge folgen können. Bei fortschreitender Erkrankung können Plaque-Rupturen zum kompletten Verschluss des Gefäßes führen, klinisch manifest als akuter Infarkt.

Eine «aktive» Strategie versucht, das Fortschreiten der Krankheit durch Risikofaktoren-Management zu verhindern und gleichzeitig den Therapieerfolg durch geeignete Tests zu kontrollieren. Eine «aktive» Strategie basiert auf verbesserter diagnostischer Technik, die es erlaubt, relevante gefährliche Koronarstenosen früher zu erfassen und die deshalb vermehrt bei Patienten mit hohem Globalrisiko angewendet werden sollte. Bei kritischer Stenose wird der Patient dann einer Revaskularisation zugeführt, bevor ein potentiell tödlicher Infarkt auftritt. Nach erfolgreicher perkutaner koronarer Intervention (PCI) wird, wenn nötig, das Risikofaktoren-Management verstärkt und das Krankheitsmonitoring fortgesetzt. Ein idealer Test für ein Krankheitsmonitoring sollte genau, nicht schädlich (= wiederholbar) und kostengünstig sein.



koholkonsum, regelmässige körperliche Aktivität) [1]. Dieses Resultat führt zu einigen wesentlichen Implikationen: (1.) die wichtigsten Risikofaktoren scheinen bekannt zu sein, (2.) das Zusammenspiel dieser Faktoren ist wichtig, so dass das Gesamtrisiko für einen Patienten betrachtet werden muss und nicht isolierte Faktoren. Als Beispiel: Selbst ein normales Gesamtcholesterin und ein systolischer Blutdruck von 120–130 mm Hg bei einem über 60jährigen Raucher ergibt ein Gesamtrisiko von 2–4%/Jahr für ein koronares Ereignis (gemäss ESC-Guidelines-Euroscore [2]), was diesen Patienten als Hochrisikopatienten identifiziert. Entsprechend sind Normotoniker oder tiefe Cholesterinwerte nicht selten bei Infarktpatienten vorzufinden. (3.) Da die konventionellen Risikofaktoren 90% der auftretenden Koronarkomplikationen erklären und die kardiale Diagnostik (invasive Koronarangiographie [CXA] und nicht-invasive Szintigraphie [SPECT]) vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren durchgeführt werden, ist anzunehmen, dass diese invasiv und nicht-invasiv untersuchten Patientenpopulationen repräsentativ sind für diejenige Population, in der der Grossteil der Koronarkomplikationen auftritt (Abb. 1; CXA- und SPECT-Populationen liegen *innerhalb* der Risikofaktoren-Population). Die im folgenden besprochenen Studienergebnisse sind in CXA- und SPECT-Populationen erhoben worden und Folgerungen sind nur valide unter der Annahme eines repräsentativen Charakters dieser Populationen.

Worauf basiert ein optimales Patienten-Management bei Verdacht auf koronare Herzkrankheit?

Die vulnerable Plaque – der vulnerable Patient

Klinische Studien, vor allem aus der Vordilatationsera zeigten, dass der Koronarbefall und das Ausmass der Ischämie wichtige prognostische Faktoren sind, und darauf basiert auch heute unser klinisches Handeln [3]. Neuere Studien erlaubten Einblicke in die Pathophysiologie der Koronarsklerose. So erkannte man, dass die Arteriosklerose einen schubweisen Krankheitsverlauf aufweist mit rezidivierenden Plaque-Rupturen, oft gefolgt von Reparationsvorgängen (Abb. 2) [4–6]. Haben rezidivierende Plaque-Rupturen eine zunehmend schwere Stenose einer Kranzarterie verursacht, so steigt das Risiko eines kompletten Verschlusses des Gefäßes durch Thromboisierung bei jeder weiteren Plaque-Ruptur an [5, 7–11] (Abb. 3). Abbildung 3 zeigt ebenfalls, dass nicht-stenosierende Plaques wohl zu einem Infarkt führen können, das Risiko ist allerdings bedeutend geringer als für eine schwerstenosierende Plaque. Dieser Sachverhalt ist insbesondere von Bedeutung, wenn es gilt, finanzielle Ressourcen sinnvoll zu nutzen. Aus dem exponentiellen Anstieg des Risikos mit zunehmendem Stenosegrad ist abzuleiten,

Die vulnerable Plaque verursacht Ischämie vor der Ruptur

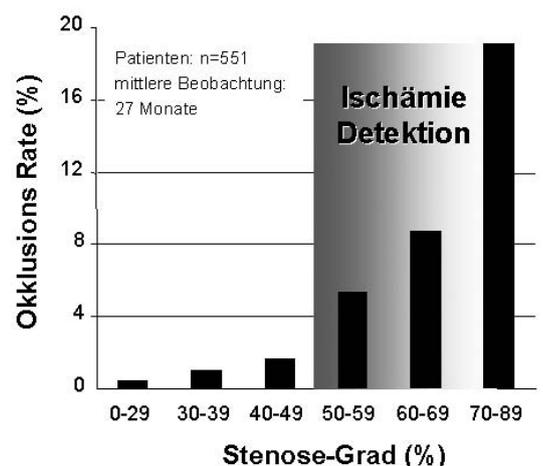
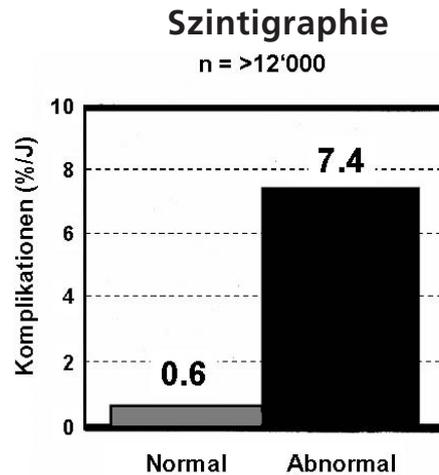


Abbildung 3
Stenosegrad und Okklusionsrate. Zwei prospektive, invasive Studien [5, 9] mit insgesamt 551 Patienten zeigten eine exponentielle Zunahme der Okklusionsrate bei zunehmendem Stenosegrad. Schwere, hämodynamisch signifikante, d.h. Ischämie-verursachende Stenosen (≥50%-Durchmesser-Stenosen) sind mit einem deutlich erhöhten Okklusionsrisiko verbunden.

Abbildung 4

^{99m}Tc-Single Photon Emission Tomographie (SPECT) und Prognose. Metaanalyse von 14 Studien an symptomatischen Patienten mit einem mittleren Follow-up von 20 Monaten für Tod und nicht-tödlichen Myokardinfarkt (aus: Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. J Am Coll Cardiol. 1998;32:57–62. [19]. Abdruck mit freundlicher Genehmigung der American College of Cardiology Foundation, © 2007). Schwere, hämodynamisch signifikante, d.h. Ischämie-verursachende Stenosen sind mit einem deutlich erhöhten Okklusionsrisiko verbunden.



dass die Kosten-Nutzen-Relation vorteilhaft ist, wenn Diagnose und Therapie auf schwere Stenosen zielen. In den 2 Studien traten 33 Okklusionen bei 6159 nicht-stenosierenden Plaques auf gegenüber 59 Okklusionen bei 669 stenosierenden Plaques (d.h. >50%-Durchmesser-Stenosen) auf. Unter der Annahme, dass eine perkutane Revaskularisation eine Okklusion im behandelten Koronarsegment verhindern könnte, ergäbe dies eine «Number to Treat» für nicht-stenosierende Plaques von 1:187 vs 1:11 für stenosierende Plaques [12]. Dass nicht-stenosierende Plaques bereits in den 1980er Jahren eine gute Prognose aufwiesen, zeigte auch eine grosse prospektive invasive Studie an über 4000 Patienten (mit Follow-up über 7 Jahre), bei denen die Infarktrate lediglich 1,1%/Jahr betrug [13]. Im Rahmen dieser Überlegungen sei nochmals auf die Bedeutung der repräsentativen Natur der Studienpopulationen hingewiesen (Abb. 1). Nicht im Widerspruch dazu stehen Studien, die die nicht-stenosierenden Plaques als besonders gefährlich klassifizieren, wenn man beachtet, dass dies retrospektive Studien waren, bei denen Patienten mit schweren Stenosen behandelt wurden (Chirurgie, Katheter) und infolgedessen aus der Studienpopulation entfernt wurden [14–17]. Somit ist verständlich, dass in diesen Studien die nicht-stenosierenden

Tabelle 1

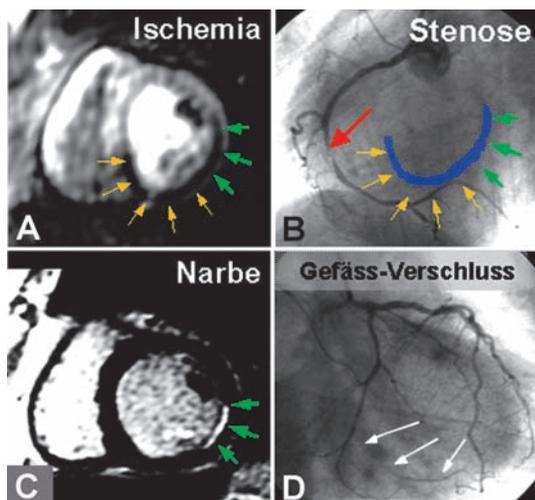
Kriterien der vulnerablen Plaque (mod. nach [62]).

Dünne Plaque-Bedeckung (thin cap) mit grossem Fettkern
Stenosegrad >90%
Endotheliale Denudation mit oberflächlicher Plättchenaggregation
Fissur in der Plaque

Plaques die Mehrheit der Infarkte auslöste, da die schwer-stenosierenden Plaques in den Studienpopulationen gar nicht mehr vertreten waren. In diesen retrospektiven Studien betrug das maximale Intervall zwischen Koronarangiographie und Infarkt 6,3–12 Jahre [14–17], womit ersichtlich ist, dass in diesen Studien der Stenosegrad vor Ruptur de facto nicht bekannt war. Die Annahme, dass Stenosen über 6,3–12 Jahre ohne Progredienz stabil bleiben, ist für viele Stenosen sicherlich nicht haltbar, was untermauert wird durch die Tatsache, dass der Schweregrad der Stenosen negativ korrelierte mit dem Intervall zwischen Koronarangiographie und Infarkt [17]. Diese Überlegungen aus den genannten prospektiven und retrospektiven Studien über das Konzept der nicht-stenosierenden rupturgefährdeten Plaque zeigen, dass nicht das Ruptur-Risiko per se, sondern das Okklusionsrisiko die klinischen Endpunkte bestimmt. Forschung auf dem Gebiete der Plaque-Charakterisierung ist sicherlich von Bedeutung, um die Arteriosklerose-Entstehung und -Progression zu verstehen und daraus neue Therapiekonzepte zu entwickeln. Wenn es «lediglich» darum geht, Patienten mit instabilen, okklusionsgefährdeten Plaques zu identifizieren (um mittels Intervention einen zukünftigen Infarkt zu vermeiden), ist die Detektion von schweren, hämodynamisch relevanten Stenosen wohl die adäquateste und auch kostengünstigste Vorgehensweise im klinischen Alltag (Abb. 3 und 4). Aufgrund der klinischen Datenlage und experimenteller Studien wurde eine Charakterisierung der vulnerablen Plaque vorgeschlagen (Tab. 1) [18]. Gegenwärtig sind weder MR noch MZCT in der Lage, eine verlässliche Plaque-Charakterisierung im Koronarsystem vorzunehmen, hingegen ist Kriterium 2, der Stenosegrad, einer nicht-invasiven Diagnostik zugänglich. Der Stenosegrad kann einerseits morphologisch bestimmt werden durch die Koronarangiographie (z.B. mittels MZCT) oder funktionell (z.B. mittels MR-Perfusionsuntersuchung). In grossen Multizenterstudien, die die Prognose bei vielen Tausenden von Patienten erfasst haben, konnte gezeigt werden, dass bei Vorliegen von hämodynamisch relevanten Koronarstenosen das Risiko für Komplikationen um bis 13fach erhöht ist gegenüber Patienten ohne hämodynamisch relevante Stenosen [19] (Abb. 4). Aufgrund dieser Überlegungen wird im folgenden der aktuelle Stand der MR- und CT-Technik zur Detektion von Koronarstenosen dargestellt und nicht auf die Plaque-Charakterisierung eingegangen. Selbstverständlich ist die Erforschung der

Abbildung 5

Nachweis von Ischämie und Infarktnarbe mittels Herz-MR. In einem Kurzachsenschnitt während des Kontrastmittel-Anflutens unter Vasodilatation (A) ist eine Perfusionsstörung in der Lateralwand, inferior und im basalen Anteil des interventrikulären Septums zu erkennen (Pfeile). In der linkschrägen (Boxer-)Projektion der Koronarangiographie ist eine Stenose in der rechten Kranzarterie erkennbar (roter Pfeil), das minderperfundierte Gebiet der MR-Untersuchung ist in Blau überlagert. Die rechte Kranzarterie versorgt nur einen Teil des ischämischen Areal (gelbe Pfeile), die Lateralwand (grüne Pfeile) wird von der Zirkumflexa versorgt (D). In der Vitalitätsuntersuchung mittels MR (C) wird ein subendokardialer Infarkt in der Lateralwand als helles Areal nachgewiesen (grüne Pfeile). In dieser Narbenzone besteht ebenfalls eine Minderperfusion (grüne Pfeile in A). Entsprechend füllt in der Koronarangiographie (D) der verschlossene 2. Posterolateralast der Zirkumflexa retrograd (schwarze Pfeile).



Plaque-Entstehung und -komposition sehr wichtig, da nur über ein verbessertes Verständnis dieser Vorgänge neue therapeutische und v.a. präventive Ansätze gefunden und evaluiert werden können.

Was wir heute mit Herz-MR erreichen können

MR-First-Pass-Perfusion: Einzelzenter-Studien

Bei der MR-Perfusionsuntersuchung wird durch Infundieren eines Vasodilators (Adenosin oder Dipyridamol) eine Hyperämie des Herzmuskels verursacht. In der Regel wird für 3 Minuten Adenosin verabreicht und an-

schließend ein konventionelles MR-Kontrastmittel in eine Vorderarmvene injiziert. Daraufhin hält der Patient den Atem für 15–25 Sekunden an und das Anfluten des Kontrastmittels im Myokard wird mit schnellster MR-Akquisition erfasst. Um das Anfluten des Kontrastmittels mit höchster räumlicher und zeitlicher Auflösung zu erfassen, sind Geräte der Spitzenklasse notwendig. Ebenso ist eine grosse Erfahrung des Untersuchers eine Voraussetzung für eine hohe Datenqualität (siehe Multizenterresultate im nächsten Abschnitt). Unter diesen Voraussetzungen kann die MR-Perfusionsuntersuchung Informationen über den Durchblutzustand des Myokards mit unübertroffener Auflösung bieten, typischerweise werden Durchblutungsstörungen der empfindlichen Myokard-Innenschicht bei Vorliegen von relevanten Koronarstenosen mit hoher Verlässlichkeit nachgewiesen [20]. Ein Beispiel ist in Abbildung 5 gegeben. In einer ersten Einzelzenter-Studie konnten wir mit dieser MR-Technik 50%-Durchmesserstenosen mit einer Sensitivität und Spezifität von 87 bzw. 85% nachweisen [20] (Abb. 6). Andere Gruppen favorisieren die zusätzliche Messung der Ruheperfusion, um die Koronarreserve zu berechnen. Auch diese Strategie zeigte gute Resultate [21, 22], wenn auch die Datenakquisition und -auswertung aufwendiger ist. Da die Ruheperfusion durch mehrere Faktoren wie Herzfrequenz, Kontraktilität und Wandspannung beeinflusst wird, die in der klinischen Situation nicht kontrolliert werden können, ist diese Strategie basierend auf der Koronarreserve mit einigen Nachteilen behaftet [23].

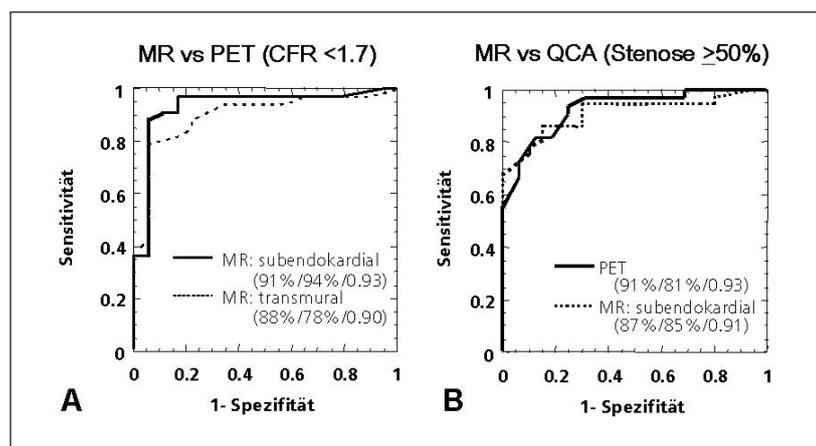


Abbildung 6

Receiver-Operator-Characteristics (ROC)-Kurven für den Vergleich MR vs PET in Abbildung 6A und MR und PET vs quantitative Koronarangiographie (QCA) in Abbildung 6B. Vor allem die subendokardialen MR-Perfusionsdaten zeigen eine exzellente Sensitivität und Spezifität für die Detektion von Perfusionsstörung (Referenz = PET; Abb. 6A). Im Vergleich zur Koronarangiographie (Abb. 6B) zeigen MR und PET vergleichbare diagnostische Leistung. Zahlen in Klammern sind Sensitivität / Spezifität / Fläche unter der ROC-Kurve (je grösser die Fläche, um so besser der diagnostische Test).

Multizenter-MR-Perfusionsstudien: Vergleich mit der quantitativen Koronarangiographie

Bevor ein neues diagnostisches Verfahren zur breiten Anwendung empfohlen werden kann, ist dessen Leistungsfähigkeit unter kontrollierten Bedingungen (randomised controlled clinical multicenter trials) an verschiedenen Zentren zu dokumentieren. Erst wenn die diagnostische Leistung der neuen Technik für mehrere Zentren gezeigt werden kann, sollte über eine breitere Anwendung entschieden werden (dass die Leistungsfähigkeit eines neuen Tests idealerweise für jedes Zentrum dokumentiert werden sollte, ist wünschenswert, diese Qualitätskontrolle ist allerdings mit deutlichen Kosten verbunden und dürfte in naher Zukunft kaum realisierbar sein). In einer ersten europäischen Multizenter-MR-Perfusionsstudie konnten wir eine hohe Sen-

sitivität von 93% bei einer Spezifität von 75% erreichen (Fläche unter der ROC-Kurve: $0,88 \pm 0,05$ für gepoolte Kontrastmitteldosen von 0,10 und 0,15 mmol/kg Gd-DTPA) [24]. Diese Resultate wurden durch eine Computer-unterstützte Analyse der Daten erreicht, akquiriert in 3 Expertenzentren nach Elimination von 14% der Untersuchungen wegen unzureichender Qualität [24]. Wurden die Daten nur visuell von 4 erfahrenen Readern beurteilt (ohne Elimination qualitativ unzureichender Untersuchungen) wurden unterschiedliche Sensitivitäten von 86–100% erreicht bei ebenfalls stark unterschiedlichen Spezifitäten von 65–84% [25]. Diese Resultate zeigen, dass Multizenterstudien sehr wichtig sind, um die Leistung eines Tests in breiterer Anwendung beurteilen zu können. Unter Einbezug dieser Erfahrungen der Phase-II-Studie, wurde ein grosses internationales Multizenter-Studienprogramm (MR-IMPACT [Magnetic Resonance Imaging for the Assessment of Myocardial Perfusion in Coronary Artery Disease Trial]), gestartet, mit dem Ziel, die MR-Perfusionsuntersuchung mit der etablierten Myokard-Szintigraphie zu vergleichen.

Multizenter-MR-Perfusionsstudien: Vergleich mit der SPECT in «MR-IMPACT»

In dieser bislang weltweit grössten MR-Perfusionsstudie wurden Patienten mittels der MR-Perfusionsmethode untersucht und innerhalb 4 Wochen vor oder nach der MR-Untersuchung ebenfalls mittels konventioneller invasiver Koronarangiographie sowie mittels der «Single Photon Emission Computed Tomography» (SPECT) untersucht [26]. Für MR-IMPACT wurden 241 Patienten in 18 Zentren in Europa und USA rekrutiert. Dabei wurde die koronare Herzkrankheit definiert als das Vorliegen von mindestens einer Koronarstenose mit $\geq 50\%$ -Durchmesser-Reduktion. Die Sensitivität und Spezifität der MR-Perfusionsuntersuchung zur Detektion der koronaren Herzkrankheit wurde mit der Sensitivität und Spezifität der SPECT-Untersuchung verglichen. Dabei zeigte die MR-Perfusionsuntersuchung eine Sensitivität von 91% gegenüber einer Sensitivität von 74% für SPECT bei einer Spezifität von 67 bzw. 57%. Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug 0,86 für MR *vs* 0,67 für SPECT ($p < 0,01$) [26]. MR-IMPACT konnte somit die Resultate unserer ersten europäischen Multizenterstudie bestätigen. Weiterhin lagen auch die Resultate der SPECT-Untersuchungen in MR-IMPACT im Bereiche der bereits bekannten Multizenter-

SPECT-Resultate [27, 28]. Schliesslich bestätigte MR-IMPACT wiederum, dass eine rein visuelle Interpretation der Daten mit einer nur mässigen Reproduzierbarkeit einhergeht, welche jene der Szintigraphie nicht erreicht [29]. Deshalb wurden in MR-IMPACT II, der Phase-III-Multizenter-Nachfolgestudie, intensive Bemühungen unternommen, die MR-Daten-Akquisition und -Interpretation weiter zu standardisieren und dies bei 34 teilnehmenden Zentren. Die Rekrutierungsphase für MR-IMPACT II mit mehr als 550 Patienten konnten wir Ende 2004 abschliessen und erste Resultate sind für 2006 zu erwarten.

Beurteilung von Ischämie und Vitalität mittels Herz-MR

Neben der Ischämie als wahrscheinlich wichtigstem prognostischem Faktor ist auch die Vitalität von erheblicher prognostischer Bedeutung [30]. Insbesondere ist bekannt, dass bei einem Nachweis von «hibernating myocardium», d.h. von nicht kontrahierendem, aber lebendem Myokard, eine Revaskularisation mit einer wesentlich besseren Prognose einhergeht als ein konservatives Prozedere [30]. Andererseits ist das operative Risiko sehr hoch, wenn der Akinesie Narbengewebe zugrundeliegen sollte. Die Vitalitätsdiagnostik ist deshalb auch bei der Risiko-Nutzen-Abschätzung vor grösseren Operationen wertvoll. Bei der Vitalitätsdiagnostik mittels MR wird nicht das Anfluten des Kontrastmittels im Myokard in Echtzeit gemessen, sondern es wird die Gleichgewichtsverteilung des Kontrastmittels abgewartet [31] und entsprechend zirka 20 Minuten nach Kontrastmitteldosis mit geeigneten Pulssequenzen die Infarkte als signalreiche Bezirke abgebildet [32–34]. Da bei dieser MR-Anwendung über ein längeres Zeitfenster untersucht werden kann, d.h. über einige Minuten anstatt Bruchteile einer Sekunde wie bei der Perfusionsmessung, sind die Anforderungen an Geräte und Untersucher geringer und das räumliche Auflösungsvermögen kann gegenüber der Perfusionsuntersuchung noch erhöht werden. Damit sind Narbenmassen von weniger als 0,5 Gramm verlässlich festzustellen und natürlich ist auch die Narbenverteilung, z.B. subendokardiale Narbe *vs* transmurale Narbe, exakt zu bestimmen (s. Beispiel in Abb. 5C) [32–35].

Eine umfassende Abklärung der koronaren Herzkrankheit besteht somit in erster Linie in einer Perfusionsuntersuchung, um schwere und somit Ruptur-gefährdete Plaques zu identifizieren. Sollten zugleich Funktions-

Tabelle 2

Vor- und Nachteile der MR-Perfusionsuntersuchung.

Vorteile
Evidenz für diagnostische Leistung aus Multizenterstudien
Keine Strahlenbelastung: repetierbar
Sichere Untersuchung: repetierbar
Kurze Untersuchung
Stents beeinträchtigen diagnostische Leistung nicht
Geringe Kosten (≈ SPECT-Kosten)
Nachteile
Abhängigkeit von Untersucher (Datenakquisition)
Abhängigkeit von interpretierendem Arzt (Reading)
Wichtigste Kontraindikationen:
Vorhofflimmern, Extrasystolie (>10/min)
Schrittmacher und andere elektronische Geräte
Platzangst
relativ: Atem-Anhalten nicht möglich (<10–15 s)

störungen des Myokards vorliegen, sollte unbedingt eine Vitalitätsdiagnostik folgen, um eine Unterscheidung in Narbengewebe oder vitales Muskelgewebe vornehmen zu können. Ein Beispiel für eine integrative Herz-MR-Untersuchung, bestehend aus Perfusions- und Vitalitätsuntersuchung, ist in Abbildung 5 wiedergegeben.

Vorteile und Nachteile der Herz-MR-Untersuchungen

Die Vor- und Nachteile sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Im Gegensatz zur MZCT liegen für die MR-Perfusionsuntersuchung bereits mehrere Multizenterstudien vor, die eine hohe Sensitivität und eine gute Spezifität der MR-Methode für den Nachweis von Koronarstenosen aufzeigen [24, 25, 36]. Auch eine bessere diagnostische Leistungsfähigkeit des MR im Vergleich zur SPECT konnte multizentrisch gezeigt werden [26]. Da die MR-Methode keine Strahlenbelastung aufweist, ist die Untersuchung nicht schädlich und deshalb repetierbar. Weiterhin ist die MR-Perfusionsuntersuchung sicher, es traten in den kontrollierten Multizenterstudien (unter Überwachung durch EMEA und FDA) keinerlei ernste Nebenwirkungen auf [24–26]. Eine Herz-MR-Untersuchung zum Nachweis oder Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit (inklusive Vitalitätsdiagnostik) dauert ca. 1–1,5 Stunden. Vergleichbar ist die Dauer einer SPECT-Untersuchung (2mal zirka 30 Minuten), wobei bei der SPECT-Untersuchung zusätzlich ein Intervall zwischen Stress- und Ruheuntersuchung von einigen Stunden zu berücksichtigen ist.

Als Nachteil der Herz-MR-Untersuchung ist aktuell zu nennen, dass die Leistungsfähig-

keit der verschiedenen Zentren noch stark unterschiedlich ist bezüglich Durchführen der Untersuchung und Interpretation, hier sind die Kappa-Werte für die Szintigraphie deutlich besser [25, 29]. Und schliesslich sind die Kontraindikationen für MR-Untersuchungen zu beachten, wie implantierte elektronische Geräte, und die Platzangst als relative Kontraindikation.

MR-Koronarangiographie

Die Darstellung eines abnormen Verlaufs der Koronargefässe, z.B. inter-aorto-pulmonal, ist mittels MR einfach möglich [37]. Hingegen hat die Erfassung und Quantifizierung von Koronarstenosen mit der MR-Koronarangiographie noch keinen befriedigenden Stand erreicht. Die Darstellung von Koronargefässstenosen mittels hochauflösender MR-Koronarangiographie wurde zwar in mehreren Einzelzenterstudien untersucht mit hohen Sensitivitäten / Spezifitäten von 90%/92% [38], 83%/94% [39] und 81%/89% [40]. Diese Einzelzenter-Ergebnisse konnten aber in der bislang einzigen Multizenterstudie (mit einer Sensitivität / Spezifität von 93%/42%) nicht bestätigt werden [41], so dass die MR-Koronarangiographie gegenwärtig für den Routineeinsatz nicht empfohlen werden kann. Diese Datenlage für die MR-Koronarangiographie zeigt ebenfalls die Bedeutung von Multizenterstudien auf, wenn der breite klinische Einsatz einer Methode zur Diskussion steht.

Was wir heute mit dem Mehrzeilen-CT erreichen können

Dank der MZCT-Technik ist es in den letzten Jahren möglich geworden, grössere Volumina in kurzer Zeit mit hoher Auflösung abzudecken. Dies wird erreicht durch Rotation des Detektorenringes, während der Patient gleichzeitig durch das Gerät bewegt wird. Die daraus resultierende Spirale wird über mehrere Detektorringe simultan abgetastet. Dabei kommen heute in der Regel 16- bis 64-Zeilen-Geräte zum Einsatz. Neuerdings können auch Geräte mit 2 Strahlenquellen eingesetzt werden. Diese Technologie verdoppelt zwar die Strahlenexposition / Zeiteinheit, die Expositionszeit kann aber halbiert werden, so dass weniger Bewegungsartefakte zu erwarten sind (bei gleicher Strahlenexposition).

Tabelle 3

Diagnostische Leistungsfähigkeit der MZCT-Koronarangiographie: 16-Zeilen- und 64-Zeilen-Geräte.

Autoren (Referenz)	Patienten	Ausschlüsse (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Analyse (minimale Gefässgrösse)
16-Zeilen-Geräte: Einzelzenterstudien					
Hoffmann et al. 2004 [47]	33	–	89	95	prox. und med. Segmente
Mollet et al. 2005 [46]	51	–	95	98	pro Gefäss (2,0 mm)
Morgan-Hughes et al. 2005 [49]	57	–	83	97	alle Segmente
Nieman et al. 2002 [42]	59	7	95	86	pro Gefäss (2 mm)
Martuscelli et al. 2004 [44]	64	16	89	98	pro Gefäss (1,5 mm)
Kuettner et al. 2005 [48]	72	7	82	98	alle Segmente
Ropers et al. 2003 [43]	77	12	93	92	pro Gefäss (1,5 mm)
Mollet et al. 2004 [45]	128	–	92	95	pro Segment (2,0 mm)
Achenbach et al. 2005 [51]	50	6	94	96	16-Segmente-Modell (2,0 mm)
Kaiser et al. 2005 [50]	149	28	30	91	16-Segmente-Modell
Alle (inklusive Ref. [50])	591 (740)	5 (8)	90 (84)	95 (95)	Gefässe / Segmente (1,5–2 mm)
Multizenterstudie – ein Gerätehersteller: 16-Zeilen-Gerät, 11 Zentren					
Garcia et al. [52]	187	29	98	54	17-Segmente-Modell (2 mm)
	187	42	75	77	pro Patient
64-Zeilen-Geräte: Einzelzenterstudien					
Ropers et al. [63]	84	4	93	97	17-Segmente-Modell (1,5 mm)
Leschka et al. [64]	67	–	94	97	15-Segmente-Modell (1,5 mm)
Raff et al. [65]	70	12	86	95	15-Segmente-Modell
Mollet et al. [57]	52	–	99	95	17-Segmente-Modell
Schuijf et al. [66]	61	1	85	97	15-Segmente-Modell
Alle	334	3	91	96	15–17-Segmente-Modell

Abbildung 7

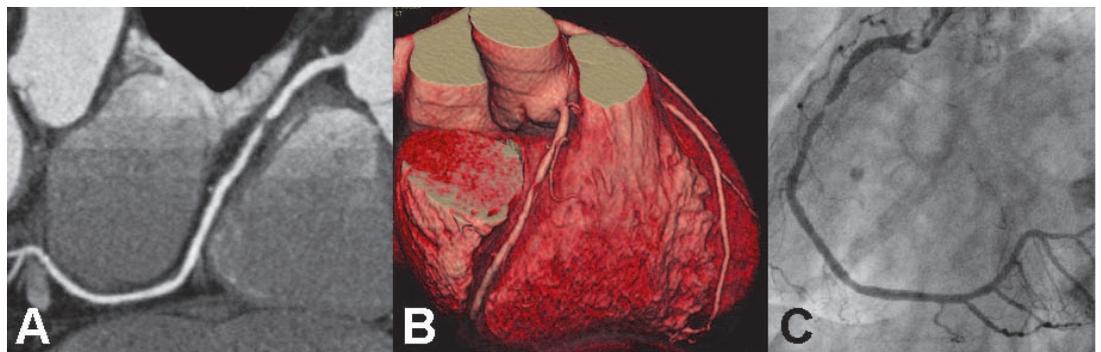
Mehrzeilen-Computer-tomographie (MZCT) Koronarangiographie (16 Zeilen) bei einem Patienten mit einer Stenose im proximalen Abschnitt der rechten Kranzarterie.

A MZCT: reformatierte multiplanare Darstellung.

B MZCT: Oberflächen-Darstellung.

C Konventionelle Koronarangiographie

(Das Bildmaterial wurde freundlicherweise von PD Dr. A. Schmermund, CCB Frankfurt am Main, zur Verfügung gestellt.)



Mehrzeilen-CT-Koronarangiographie: Einzelzenterstudien

Im Vergleich zur konventionellen, d.h. invasiven Koronarangiographie weist die 16-Zeilen-CT-Technik zur Detektion von Koronarstenosen mit einer $\geq 50\%$ -Durchmesser-Reduktion eine Sensitivität von 82–95% auf bei einer gleichzeitig hohen Spezifität von 86–98% [42–51]. Diese Resultate sind um so bemerkenswerter, als die maximale Anzahl an nicht beurteilbaren Untersuchungen im Durchschnitt nur 8% betrug (Tab. 3). Aus Tabelle 3 geht hervor, dass die Einzelzenterstudien eine hohe Sensitivität und Spezifität für die 16-Zeilen-Geräte (90%/95%) als auch für die 64-Zeilen-Geräte aufweisen (91%/96%) bei

ähnlich geringer Ausschlussrate wegen nicht beurteilbarer Segmente (5 bzw. 3%). Ein Beispiel ist in Abbildung 7 gegeben. Es sei hier erwähnt, dass in einer grösseren Einzelzenterstudie mit konsekutivem Patienten-Einchluss und Beurteilung aller Koronarsegmente (gemäss Definition der American Heart Association) die Spezifität 91% betrug, dabei aber lediglich eine Sensitivität von 30% erreicht wurde und dies trotz Ausschluss von 28% aller Untersuchungen [50]. Berücksichtigt man diese Heterogenität der Resultate, gewinnt eine kürzlich publizierte Multizenter-MZCT-Studie an besonderer Bedeutung [52].

Tabelle 4

Vor- und Nachteile der MZCT-Koronarangiographie.

Vorteile
Untersucherunabhängig: einfache Untersuchung
Kurze Untersuchungsdauer
Günstig (<SPECT-Kosten)
Nachteile
Strahlenbelastung: «nicht repetierbar»: nicht ideal für Monitoring der koronaren Herzkrankheit
Ungenügende diagnostische Leistung in Multizenterstudie: 42% der Patienten ausgeschlossen
Eingeschränkte diagnostische Leistung bei Koronarverkalkungen
Eingeschränkte diagnostische Leistung bei Stents
Redundante Information im Falle nachfolgender perkutaner Intervention
Cave: Kontrastmittel bei Niereninsuffizienz

Tabelle 5

Strahlenbelastung bei verschiedenen diagnostischen Untersuchungen in mSv^a (nach Morin et al. [67], wo nicht anders erwähnt).

Kopf-CT	1–2 mSv
Thorax-CT	5–7 mSv
Abdomen- / Becken-CT	8–11 mSv
konventionelle Koronarangiographie	3–10 mSv
p/a und laterales Thorax-Röntgen	0,04–0,06 mSv
Mehrzeilen-CT-Koronarangiographie (4-Zeilen)	9–11 mSv
Mehrzeilen-CT-Koronarangiographie (16-Zeilen)	15 mSv ^b
Mehrzeilen-CT-Koronarangiographie + Bypasse (16-Zeilen)	19 mSv ^b
Natürliche Exposition (USA)	3,6 mSv/Jahr

Auftreten solider Tumoren inklusive Leukämien (LAR)^c

1 Tumor / 670 MZCT-Koronarangiographien^d

1 Tumor / 530 MZCT-Koronarangiographien inkl. Bypass-Gefässe^d

^a mSv (milli-Sievert): Einheit der effektiven Strahlen-Dosis: beschreibt biologischen Effekt der Strahlung (bei Teilkörper-Bestrahlung). Angaben gemäss [67].

^b Angaben gemäss Coles et al. [56].

^c LAR = Lifetime Attributable Risk für Inzidenz und Mortalität durch alle soliden Tumoren und Leukämien gemäss BEIR-Reports-VII-Phase 2 [68].

^d Strahlenbelastung durch eine MZCT-Koronarangiographie: 15 mSv für Koronar-Darstellung, bez. 19 mSv für Koronardarstellung inklusive Bypass-Gefässe [56].

Mehrzeilen-CT-Koronarangiographie: Multizenterstudie

An dieser Studie nahmen 11 Zentren teil unter Verwendung eines 16-Zeilen-Gerätes (einheitlicher Gerätehersteller) [52]. In dieser Multizenterstudie waren 42% der Patienten nicht evaluierbar und nach Ausschluss dieser Untersuchungen wurde in den verbliebenen 187 Patienten eine Sensitivität und Spezifität von 75 bzw. 77% erreicht zur Detektion von mindestens 50prozentiger Koronarstenosen in

Gefässen mit mindestens 2 mm Durchmesser (quantitative Koronarangiographie). Zum Vergleich zeigte die ROC-Analyse der MR-IMPACT-Daten nach Ausschluss von lediglich 2,2 bzw. 3,6% der MR- und SPECT-Patienten eine Sensitivität von 80% bei einer Spezifität von 70%, und dies bei 18 teilnehmenden Zentren und unter Verwendung verschiedener MR-Gerätetypen. In der MZCT-Multizenterstudie wurden 15,5% der Patienten wegen starker Koronarverkalkungen ausgeschlossen (bei einer Gesamtausschlussrate von 42%). Dieser Punkt ist von Bedeutung, da nicht-invasive Tests im Sinne eines Screenings vor allem in Hochrisiko-Gruppen angewendet werden sollten, die per definitionem ein hohes Vorkommen von Gefässverkalkungen aufweisen [53]. Deshalb wäre die MZCT-Technik bei jüngeren Patienten besser anwendbar, allerdings ist hier die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit geringer (was die Kosten-Nutzen-Relation beeinträchtigt) und die Strahlenbelastung bei jüngeren Patienten ist von besonderer Bedeutung (s. u.).

Vorteile und Nachteile der MZCT-Untersuchungen

Als Vorteile sind sicherlich die relativ unkomplizierte Datenakquisition zu nennen, die kurze Untersuchungszeit von 15–20 Minuten, und die recht tiefen Kosten (Tab. 4).

Trotz dieser augenfälligen Vorteile bestehen auch Limitationen. Auf die Beeinträchtigung der diagnostischen Leistungsfähigkeit des MZCT bei Vorliegen von Gefässverkalkungen wurde bereits hingewiesen. Ebenso ist die Leistungsfähigkeit bei Patienten nach Stent-Einlagen unseres Wissens noch unsicher. Generell zu berücksichtigen ist, dass die MZCT-Untersuchung eine anatomische Information liefert, die im Falle eines positiven Befundes mit nachfolgender invasiver Abklärung erneut erhoben wird. Im Gegensatz dazu liefert die MR-Perfusionsuntersuchung eine komplementäre Information, was vor allem beim Vorliegen von grenzwertigen Stenosen (von 40–60% Lumenreduktion) wertvoll ist. Weiterhin sind die jodhaltigen Kontrastmittel für die MZCT-Untersuchung bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht ohne Gefahr für das Auftreten eines Nierenversagens.

Besteht die Absicht, die MZCT-Untersuchung im Sinne eines Screenings anzuwenden, ist vor allem der damit verbundenen Strahlenbelastung [54, 55] mit zirka 15 mSv/Untersuchung (bei 16- bis 64-Zeilen-Geräten) die nötige Beachtung zu schenken [56, 57]. Aufgrund jahrzehntelanger Beobachtung der Krebshäu-

figkeit nach den Atombombenabwürfen über Japan berechnete die «International Commission of Radiological Protection» ein Risiko für das Auftreten eines letalen Tumors/1700–2500 Untersuchungen mit 15 mSv Exposition. Neueste grossangelegte epidemiologische Studien an über 400 000 Kernkraftwerk-Angestellten mit einer Beobachtungszeit von über 12 Jahren (5,2 Mio. Beobachtungsjahre!) erfassten die Krebshäufigkeit bei einer mittleren Exposition von gesamt 19,4 mSv pro Angestellter (akkumuliert über 12,7 Jahren) [58]. Diese Zahlen zeigen ein um den Faktor 2–3 höheres Risiko pro mSv als bis anhin aus den Japan-Daten errechnet. Unter Miteinbezug dieser neueren Studien folgert der BEIR-Report («Biological Effects of Ionizing Radiation» [BEIR] reports VII – Phase 2), dass mit einem Krebsauftreten von 1/670 Untersuchungen zu rechnen ist (mit 15 mSv Exposition) [56, 57] (Tab. 5). Für die Abklärung von Patienten nach aorto-koronarer Bypass-Operation mit einem 16-Zeilen-CT-Gerät betrug die Strahlenexposition zirka 19 mSv (da ein grösseres Untersuchungsfeld abgedeckt werden muss) [56], was sich in eine Krebsinzidenz von 1/530 Untersuchungen überträgt. Wiederholte CT-Untersuchungen am selben Patienten erhöhen das Risiko entsprechend, so z.B. 1/180 nach der dritten MZCT-Untersuchung eines Patienten nach koronarer Bypass-Operation. Zum Vergleich, eine konventionelle diagnostische Koronarangiographie ergibt eine Strahlenbelastung von ca. 5–6 mSv [56], auch unter Addition des Risikos für mechanische tödliche Komplikationen der invasiven Untersuchung (<1/7500) [59] liegt damit das Gesamtrisiko der invasiven Untersuchung für tödliche Komplikationen unter demjenigen für die nicht-invasive MZCT-Koronarangiographie. Im Hinblick auf Kosten-Nutzen-Analysen wären Folgekosten durch Komplikationen und Karzinome ebenfalls zu berücksichtigen.

Wie werden wir in Zukunft die koronare Herzkrankheit abklären: die re-aktive oder aktive Strategie?

In Europa sind die kardiovaskulären Erkrankungen für 4 Mio. Todesfälle pro Jahr verantwortlich, 1,5 Mio. davon in EU-Mitgliedstaaten, in den USA sind es 1,4 Mio. Todesfälle jährlich [60]. Die Statistik aus den USA 2004 zeigt überdies, dass sich 60% aller kardialer Todesfälle noch vor Erreichen der Klinik ereignen oder noch auf der Notfallstation, bevor

eine koronare Intervention eingeleitet werden kann [60]. Das heisst, dass ein Grossteil der Herzpatienten sich unseren exzellenten Therapien entzieht, da diese nicht als Infarkt-Risiko-Patienten identifiziert werden. Ein Grund dafür dürfte die gängige Strategie sein, Patienten vorzugsweise dann abzuklären, wenn klinische Symptome bestehen. Das statistische Material zeigt uns aber, dass mit dieser *re-aktiven* Strategie im besten Fall nur etwa die Hälfte der Todesfälle vermieden werden kann. Daraus ist abzuleiten, dass eine verbesserte Diagnostik eine Grundvoraussetzung ist, wenn man die kardiale Todesfallrate entscheidend senken will. Durch eine verbesserte Technik in der Diagnostik, die es erlaubt, vermehrt auf Patienten mit hohem Globalrisiko zu zielen, d.h. durch eine *aktive* Strategie, und entsprechende Revaskularisationen bei positivem Befund, sollte es möglich sein, Infarkte zu verhindern – zudem sind Revaskularisationen unter kontrollierten Bedingungen mit weniger Risiken und Kosten verbunden als solche in Notfallsituationen. Da die koronare Herzkrankheit eine chronische Erkrankung ist, die nicht mit einer einmaligen Intervention geheilt ist, sondern meist über Jahrzehnte schubartig fortschreitet (trotz modernem Risikofaktoren-Management), sollte eine moderne *aktive* Diagnostik zur Krankheitsüberwachung auch wiederholt einsetzbar sein.

Der ideale Test, der die koronare Herzkrankheit rechtzeitig erkennt, sollte deshalb (1.) eine hohe Sensitivität für den zuverlässigen Nachweis von gefährdeten Patienten aufweisen, (2.) eine hohe Spezifität aufweisen, um unnötige Folgeuntersuchungen und Folgekosten zu vermeiden, (3.) sollte der Test möglichst ungefährlich sein und auch keine späteren Schädigungen verursachen, damit der Test wiederholt eingesetzt werden kann (und nicht zuletzt auch, um Folgekosten zur Behandlung von Schädigungen zu vermeiden), (4.) sollte er nicht teuer sein und (5.) wäre wünschenswert, dass er für die Patientinnen und Patienten auch bequem und angenehm ist [12]. Grosse Multizenterstudien [24, 25, 36] konnten eine hohe Sensitivität und auch eine gute Spezifität der MR-Perfusionsuntersuchung für die Detektion der koronaren Herzkrankheit zeigen. Diese grossen Studien dokumentierten auch die Sicherheit der MR-Perfusionsuntersuchung. Sie verursacht, soweit bekannt, keine Folgeschäden und mit den MR-Untersuchungen ist keine Strahlenbelastung assoziiert, so dass diese Methode ideal geeignet ist, dem chronischen Verlauf der Koronarerkrankung Rechnung zu tragen. Schliesslich

ist die Herz-MR-Untersuchung kurz (1–1,5 Stunden) und für die allermeisten Patientinnen und Patienten angenehm, indem sie Musikhören können und hin und wieder (während der Bildakquisition) den Atem für einige Sekunden anhalten müssen. Die Kosten sind mit denjenigen einer SPECT-Untersuchung zu vergleichen. Berücksichtigt man die bessere diagnostische Leistung der Herz-MR-Technik, die in Expertenzentren erreicht wird, und die weiteren obgenannten Vorteile, dürfte die MR-Untersuchung als kostengünstig eingestuft werden. Die MZCT-Koronarangiographie ist wegen der Strahlenbelastung für dieses aktive Prinzip der Krankheitsüberwachung weniger geeignet, da wiederholte Untersuchungen problematisch erscheinen (Tab. 2 und 4). Ferner konnte die einzige bislang durchgeführte Multizenterstudie die aus Einzelzenterstudien bekannten diagnostischen Resultate nicht hinreichend bestätigen [52].

Um diesen Paradigmawechsel hin zu einer aktiven Strategie zu realisieren, ist es jedoch notwendig, die Herz-MR-Untersuchungen weiter zu standardisieren, das Personal und die Ärzte im Umgang mit dieser neuen Technik auszubilden – und gewisse Qualitätskontrollmechanismen wären ebenfalls wünschenswert [61]. Unter diesen Voraussetzungen sollten dann solide Kosten-Nutzen-Analysen durchgeführt werden können [61]. Dieser Artikel will eine fundierte Diskussion über den Einsatz der verschiedenen Strategien und Methoden anregen, denn wir werden in naher Zukunft entscheiden müssen, mit welchem Aufwand die Zahl der Herz-Todesfälle gesenkt werden soll – die technischen Möglichkeiten dazu scheinen uns jedenfalls zur Verfügung zu stehen [12].

Literatur

- 1 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study [see comment]. *Lancet*. 2004;364:937–52.
- 2 Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J*. 1998;19:1434–503.
- 3 Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation*. 2001;103:3019–41.
- 4 Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation*. 1990;82:Li38–46.
- 5 Bruschke AV, Kramer JR Jr, Bal ET, Haque IU, Detrano RC, Goormastic M. The dynamics of progression of coronary atherosclerosis studied in 168 medically treated patients who underwent coronary arteriography three times. *Am Heart J*. 1989;117:296–305.
- 6 Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*. 2001;103:934–40.
- 7 Ellis S, Alderman EL, Cain K, Wright A, Bourassa M, Fisher L. Morphology of left anterior descending coronary territory lesions as a predictor of anterior myocardial infarction: a CASS Registry Study. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:1481–91.
- 8 Ojio S, Takatsu H, Tanaka T, Ueno K, Yokoya K, Matsubara T, et al. Considerable time from the onset of plaque rupture and/or thrombi until the onset of acute myocardial infarction in humans: coronary angiographic findings within 1 week before the onset of infarction. *Circulation*. 2000;102:2063–9.
- 9 Waters D, Lesperance J, Francetich M, Causey D, Theroux P, Chiang YK, et al. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1990;82:1940–53.
- 10 Yokoya K, Takatsu H, Suzuki T, Hosokawa H, Ojio S, Matsubara T, et al. Process of progression of coronary artery lesions from mild or moderate stenosis to moderate or severe stenosis: a study based on four serial coronary arteriograms per year. *Circulation*. 1999;100:903–9.
- 11 Taeymans Y, Theroux P, Lesperance J, Waters D. Quantitative angiographic morphology of the coronary artery lesions at risk of thrombotic occlusion. *Circulation*. 1992;85:78–85.
- 12 Schwitler J. Future strategies in the management of coronary artery disease. *Future Cardiology*. 2006;2:555–66.
- 13 Kemp H, Kronmal R, Vlietstra R, Frye R. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Amer Coll Cardiol*. 1986;7:479–83.
- 14 Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:56–62.
- 15 Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988;78:1157–66.
- 16 Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, et al. Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? *J Amer Coll Cardiol*. 1991;18:904–10.
- 17 Giroud D, Li J, Urban P, Meier B, Rutishauser W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am. J. Cardiol*. 1992;69:729–32.
- 18 Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108(15):1772–8.
- 19 Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:57–62.
- 20 Schwitler J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Buchi M, Knusel PR, et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation*. 2001;103:2230–5.
- 21 Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, et al. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2000;101:1379–83.
- 22 Cullen JH, Horsfield MA, Reek CR, Cherryman GR, Barnett DB, Samani NJ. A myocardial perfusion reserve index in humans using first-pass contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1386–94.

- 23 Schwitler J, DeMarco T, Kneifel S, von Schulthess GK, Jorg MC, Arheden H, et al. Magnetic resonance-based assessment of global coronary flow and flow reserve and its relation to left ventricular functional parameters: a comparison with positron emission tomography. *Circulation*. 2000;101:2696–702.
- 24 Giang T, Nanz D, Coulden R, Friedrich M, Graves M, Al-Saadi N, et al. Detection of coronary artery disease by Magnetic Resonance myocardial perfusion imaging with various contrast medium doses: first European multicenter experience. *Eur Hear J*. 2004;25:1657–65.
- 25 Wolff S, Schwitler J, Coulden R, Friedrich M, Bluemke D, Biedermann R, et al. Myocardial first-pass perfusion magnetic resonance imaging: a multicentre dose-ranging study. *Circulation*. 2004;110:732–37.
- 26 Schwitler J, Bauer W, van Rossum A, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, et al. MR-IMPACT: Comparison of myocardial perfusion imaging with single photon emission computed tomography in known or suspected coronary artery disease: a multicentre, multivendor dose finding study. Abstract: Clinical trial update. *Eur Heart J*. 2005;26:329.
- 27 Hendel RC, Berman DS, Cullom SJ, Follansbee W, Heller GV, Kiat H, et al. Multicentre clinical trial to evaluate the efficacy of correction for photon attenuation and scatter in SPECT myocardial perfusion imaging. *Circulation*. 1999;99:2742–9.
- 28 Taillefer R, DeDuy EG, Udelson JE, Beller GA, Latour Y, Reeves F. Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:69–77.
- 29 Wackers FJT, Bodenheimer M, Fleiss JL, Brown M, Multicenter Study on Silent Myocardial Ischemia Investigators. Factors affecting uniformity in interpretation of planar thallium-201 imaging in a multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1064–74.
- 30 Pasquet A, Robert A, D'Hondt AM, Dion R, Melin JA, Vanoverschelde JL. Prognostic value of myocardial ischemia and viability in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction. *Circulation*. 1999;100:141–8.
- 31 Schwitler J, Saeed M, Wendland MF, Derugin N, Canet E, Brasch RC, et al. Influence of the severity of myocardial injury on the distribution of macromolecules: extra- versus intravascular gadolinium-based MR contrast media. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1086–94.
- 32 Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343:1445–53.
- 33 Knuesel PR, Nanz D, Wyss C, Buechi M, Kaufmann PA, von Schulthess GK, et al. Characterization of dysfunctional myocardium by positron emission tomography and magnetic resonance: relation to functional outcome after revascularization. *Circulation*. 2003;108:1095–100.
- 34 Choi KM, Kim RJ, Gubernikoff G, Vargas JD, Parker M, Judd RM. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation*. 2001;104:1101–7.
- 35 Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet*. 2001;357:21–8.
- 36 Schwitler J, Bauer W, van Rossum AC, Lombardi M, Al-Saadi N, Schwaiger M, et al. MR perfusion imaging for detection coronary artery disease: a multicenter dose finding study in comparison with X-ray coronary angiography and single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2004;110:III-643.
- 37 Post J, van Rossum A, Bronzwaer J, de Cock C, Hofman M, Valk J, et al. Magnetic Resonance angiography of anomalous coronary arteries: a new gold standard for delineating the proximal course? *Circulation*. 1995;92:3163–71.
- 38 Manning WJ, Li W, Edelman RR. A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography. [see comment]. *N Engl J Med*. 1993;328:828–32. [Erratum appears in *N Engl J Med*. 1993;330(2):152.]
- 39 Müller M, Fleisch M, Kroeker R, Chatterjee T, Meier B, Vock P. Proximal coronary stenosis: three-dimensional MRI with fat saturation and navigator echo. *J Magn Reson Imaging*. 1997;7:644–51.
- 40 Sandstede J, Pabst T, Beer M, Geis N, Kenn W, Neubauer S, et al. Three-dimensional MR coronary angiography using the navigator technique compared with conventional coronary angiography. *Am J Roentgenology*. 1999;172:135–9.
- 41 Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E, et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. [see comment]. *N Engl J Med*. 2001;345:1863–9.
- 42 Nieman K, Cademartiri F, Lemos PA, Raaijmakers R, Pattynama PM, de Feyter PJ. Reliable noninvasive coronary angiography with fast submillimeter multislice spiral computed tomography. [see comment]. *Circulation*. 2002;106:2051–4.
- 43 Ropers D, Baum U, Pohle K, Anders K, Ulzheimer S, Ohnesorge B, et al. Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. *Circulation*. 2003;107:664–6.
- 44 Martuscelli E, Romagnoli A, D'Eliseo A, Razzini C, Tomasini M, Sperandio M, et al. Accuracy of thin-slice computed tomography in the detection of coronary stenoses. *Eur Heart J*. 2004;25:1043–8.
- 45 Mollet NR, Cademartiri F, Nieman K, Saia F, Lemos PA, McFadden EP, et al. Multislice spiral computed tomography coronary angiography with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2265–70.
- 46 Mollet NR, Cademartiri F, Krestin GP, McFadden EP, Arampatzis CA, Serruys PW, et al. Improved diagnostic accuracy with 16-row multi-slice computed tomography coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:128–32.
- 47 Hoffmann U, Moselewski F, Cury RC, Ferencik M, Jang IK, Diaz LJ, et al. Predictive value of 16-slice multidetector spiral computed tomography to detect significant obstructive coronary artery disease in patients at high risk for coronary artery disease: patient-versus segment-based analysis. *Circulation*. 2004;110:2638–43.
- 48 Kuettner A, Beck T, Drosch T, Kettering K, Heuschmid M, Burgstahler C, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary imaging using 16-detector slice spiral computed tomography with 188 ms temporal resolution. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:123–7.
- 49 Morgan-Hughes GJ, Roobottom CA, Owens PE, Marshall AJ. Highly accurate coronary angiography with submillimetre, 16-slice computed tomography. *Heart*. 2005;91:308–13.
- 50 Kaiser C, Bremerich J, Haller S, Brunner-La Rocca H, Bongartz G, Pfisterer M, et al. Limited diagnostic yield of non-invasive coronary angiography by 16-slice multi-detector spiral computed tomography in routine patients referred for evaluation of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005;26:1987–92.
- 51 Achenbach S, Ropers D, Pohle FK, Raaz D, von Erffa J, Yilmaz A, et al. Detection of coronary artery stenoses using multi-detector CT with 16x0.75 collimation and 375 ms rotation. *Eur Heart J*. 2005;26:1978–86.
- 52 Garcia MJ, Lessick J, Hoffmann MH, Investigators CS. Accuracy of 16-row multidetector computed tomography for the assessment of coronary artery stenosis. *JAMA*. 2006;296:403–11.
- 53 Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:451–7.

- 54 Walsh L, Rühm W, Kellerer A. Cancer risk estimates for gamma-rays with regard to organ-specific doses (Part I: All solid cancers combined). *Radiat Environ Biophys.* 2004;43: 145–51.
- 55 ICRP (1991) Publication 60. The 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Ann. ICRP 21 (1–3). International Commission on Radiological Protection. Oxford: Pergamon Press; 1990.
- 56 Coles DR, Smail MA, Negus IS, Wilde P, Oberhoff M, Karsch KR, et al. Comparison of radiation doses from multislice computed tomography coronary angiography and conventional diagnostic angiography.[see comment]. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1840–5.
- 57 Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, Runza G, McFadden EP, Baks T, et al. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography.[see comment]. *Circulation.* 2005;112:2318–23.
- 58 Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ.* 2005;331: 77–82.
- 59 Ammann P, Brunner-La Rocca H, Angehrn W, Roelli H, Sagmeister M, Rickli H. Procedural complications following diagnostic coronary angiography are related to the operator's experience and the catheter size. *Cath Cardiovasc Intervent.* 2003;59:13–8.
- 60 Heart disease and stroke statistics: Update 2005. American Heart Association 2005.
- 61 Fraser A, Buser P, Bax J, Dassen W, Nihoyannopoulos P, Schwitler J, et al. The future of cardiovascular imaging and non-invasive diagnosis. *Eur Heart J* 2006;27:1750–3.
- 62 Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.* 2003;108:1664–72.
- 63 Ropers D, Rixe J, Anders K, Kuttner A, Baum U, Bautz W, et al. Usefulness of multidetector row spiral computed tomography with 64- ? 0.6-mm collimation and 330-ms rotation for the noninvasive detection of significant coronary artery stenoses. *Am J Cardiol.* 2006;97:343–8.
- 64 Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B, et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience.[see comment]. *Eur Heart J.* 2005;26:1482–7.
- 65 Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:552–7.
- 66 Schuijf JD, Pundziute G, Jukema JW, Lamb HJ, van der Hoeven BL, de Roos A, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice multislice computed tomography in the noninvasive evaluation of significant coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2006;98:145–8.
- 67 Morin R, Gerber T, McCollough C. Radiation dose in computed tomography of the heart. *Circulation.* 2003;107:917–22.
- 68 Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation NRCNAoS. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII – Phase 2. Executive Summary. Website: <http://www.nap.edu/catalog/11340.html> 20061–424.