

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. Malte Kelm

**Aussagekraft einer unauffälligen Perfusion in der kardialen
Magnetresonanztomographie unter Einsatz von Regadenoson**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Helena Anna Weiß
2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Florian Bönner

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Philipp Albrecht

Zusammenfassung

Die nicht-invasive Ischämietestung spielt eine zentrale Rolle bei der Diagnose und Risikostratifizierung der stabilen koronaren Herzerkrankung (KHK). Die Perfusionsbildgebung mittels kardialer Magnetresonanztomographie (cardiovascular magnetic resonance, CMR) unter Hyperämie hat sich hierbei zu einer zentralen Methode entwickelt. Als Goldstandard zur Erzeugung einer Hyperämie galt bisher Adenosin. Es vermittelt seine pharmakologische Wirkung über die P₁-Rezeptoren A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃. Jedoch ist nur der A_{2A}-Rezeptor zur Erzeugung der Hyperämie bedeutsam, die Bindung an andere Rezeptoren führt zu unerwünschten Effekten. Eine Alternativsubstanz ist der selektive A_{2A}-Rezeptor-Agonist Regadenoson. Dieser Vasodilatator ist dem Adenosin in Bezug auf die Detektion myokardialer Minderperfusionsen nicht unterlegen und einfacher in der Handhabung. Gut evaluiert ist Regadenoson im Bereich der Myokardszintigraphie, die Anzahl der Studien im Bereich der CMR ist hingegen begrenzt. Ziel dieser Arbeit ist, die Datenlage bezüglich der Wertigkeit der Regadenoson-Perfusions-CMR zu verbessern. Folgende Arbeitshypothese wird postuliert: „Der Ausschluss einer relevanten Ischämie im Regadenoson-Perfusions-CMR kann ein ereignisfreies Ein-Jahres-Überleben prognostizieren.“ Grundlage der Datenanalyse waren CMR-Befunde von Patienten, die studienunabhängig aufgrund einer klinischen Indikation eine Perfusionsbildgebung mit Regadenoson im Zeitraum von Mai 2015 bis Januar 2017 in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf erhielten. Das für die Auswertung herangezogene Studienkollektiv zählte 523 Patienten und wurde hinsichtlich des Auftretens schwerer kardialer Ereignisse (major adverse cardiovascular events, MACE) innerhalb eines Jahres nach der Perfusions-CMR analysiert. MACE wurden als kardialer Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisierung definiert. Zur Nachverfolgung wurden studienunabhängige Verlaufsuntersuchungen herangezogen, beim Fehlen dieser erfolgte eine telefonische Befragung bezüglich der Endpunkte. Die Ergebnisse zeigten ein Auftreten von MACE bei 7 (1,3 %) der 523 Patienten. Dies ergab einen negativen Vorhersagewert von 98,7 %. Die Abwesenheit einer relevanten Ischämie im CMR unter Verwendung von Regadenoson ist somit ein starker Prädiktor für ein ereignisfreies Ein-Jahres-Überleben. Bei der Analyse der hämodynamischen Effekte wurden ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz sowie Abfall des Blutdrucks festgestellt, was die Effektivität des Hyperämikums belegt. Der Einsatz des Vasodilatators Regadenoson kann bei der Perfusions-CMR als sicher, effektiv und prognostisch bedeutsam bewertet werden.

Summary

An essential part of the diagnostic management of coronary artery disease (CAD) is non-invasive ischemia testing. In this regard, cardiovascular magnetic resonance (CMR) derived perfusion imaging has developed into a crucial method. Until now, the intravenous application of adenosine is considered the gold standard for generating hyperemia. This vasodilator mediates its pharmacological action via the P₁ receptors A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃. However, only the A_{2A} receptor is significant in producing hyperemia; action at other receptors results in adverse effects. An alternative substance is the selective A_{2A} receptor agonist regadenoson. This vasodilator is non-inferior to adenosine in the detection of myocardial perfusion defects. It has the main advantages of being easier to handle and having fewer side effects. Regadenoson has been well evaluated in perfusion myocardial scintigraphy. However, there is a lack of comprehensive data on the performance during perfusion CMR.

This work aims to improve the current data situation regarding the prognostic value of regadenoson perfusion CMR in a retrospective study. The following working hypothesis is postulated: Exclusion of relevant ischemia in regadenoson perfusion CMR predicts one-year event-free survival. For our investigations, the data analysis is based on CMR findings of patients who received perfusion imaging with regadenoson during the period from May 2015 to January 2017 at the department of cardiology, pneumology, and angiology at University Hospital Düsseldorf, independently of this study. The study population we used for the evaluation numbered 523 patients and was analyzed for the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) within one year after perfusion CMR. Cases of MACE are defined as cardiac death, myocardial infarction, and revascularization. Follow-up was performed, by reviewing control examinations or, in the absence of these, by conducting telephone interviews directly with the patients. The findings showed MACE occurrence in 7 (1.3 %) of the 523 patients, which resulted in a negative predictive value of 98.7 %. Thus, the absence of relevant ischemia in perfusion CMR using regadenoson as a vasodilator is a strong predictor of one-year event-free survival. The analysis of the hemodynamic effects revealed a significant increase in heart rate and a decrease in blood pressure. This demonstrates the effectiveness of the hyperemic agent in simulating a physical stress situation. The use of regadenoson as a vasodilator in perfusion CMR can be evaluated as safe, effective and prognostic valuable.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACS	akutes Koronarsyndrom
AC(V)B	Aorto-Coronarer-(Venen-)Bypass
AHA	American Heart Association
ASE	American Society of Echocardiography
AV	atrioventrikulärer
BMI	Body Mass Index
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CARRISMA	cardiovaskuläres Risiko-Management in der Primärprävention
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CKD	chronic kidney disease, chronische Nierenerkrankung
CM	Kardiomyopathie
CMR	cardiac magnetic resonance, kardiale Magnetresonanztomographie
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CT-Angio	Computertomographie-Angiographie
CVRF	kardiovaskuläre Risikofaktoren
dia.	diastolisch

EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
FA	Flipwinkel
FDA	Food and Drug Administration
FFR	fraktionelle Flussreserve
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GOLD	Global Initiative for Chronic Lung Disease
HF	Herzfrequenz
HHK	hypertensive Herzerkrankung
HKU	Herzkatheteruntersuchung
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzerkrankung
KIS	Krankenhaus-Informationssystem
LGE	Late-Gadolinium-Enhancement
LSB	Linksschenkelblock
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	major adverse cardiovascular events, schwere kardiale Ereignisse

mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
mSv	Millisievert
NI	Niereninsuffizienz
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NYHA	New York Heart Association
PCI	perkutane Koronarintervention
PET	positron emission tomography, Positronen-Emissions-Tomographie
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster
RCX	Ramus circumflexus
Revask.	Revaskularisierung
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
RSB	Rechtsschenkelblock
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SD	Standardabweichung

SPECT	single photon emission computed tomography, Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SSFP	Steady State Free Precession
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
sys.	systolisch
^{99m}Tc	Technetium-99m
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
USA	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
VHF	Vorhofflimmern
Z.n.	Zustand nach
µg	Mikrogramm
Ø	Mittelwert
3D	dreidimensional

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Studiendesign	29
Abb. 2: Beispiel für einen negativen Ischämienachweis	33
Abb. 3: Beispiel für einen positiven Ischämienachweis	33
Abb. 4: 17-Segment-Modell der AHA	35
Abb. 5: Flussdiagramm der Patientenauswertung	41
Abb. 6: Auftreten der Studienendpunkte	51
Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Studienendpunkte	52
Abb. 8: Box-Plot-Diagramm der Herzfrequenz	54
Abb. 9: Box-Plot-Diagramm der Blutdruckwerte	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenstellung der Vortestwahrscheinlichkeiten.....	5
Tabelle 2: Leistungsfähigkeit der einzelnen diagnostischen Verfahren.....	15
Tabelle 3: Patientencharakteristika des Studienkollektivs	46
Tabelle 4: Charakteristika der Patienten Lost to Follow-up	49
Tabelle 5: MACE-Fälle.....	51

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition und Stellenwert der koronaren Herzerkrankung.....	1
1.2	Pathophysiologie der KHK	1
1.3	Diagnostisches Vorgehen bei vermuteter KHK	2
1.3.1	Allgemeines	2
1.3.2	Klinische Verlaufsformen und Kriterien der KHK	3
1.3.3	Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK	4
1.3.4	Prognose und kardiovaskuläre Risiko-Scoring-Systeme.....	6
1.4	Invasive Diagnostik.....	7
1.4.1	Indikationen	7
1.4.2	Invasive Koronarangiographie	8
1.4.3	Koronare Funktionsdiagnostik: FFR-Messung	9
1.5	Nicht-invasive Diagnostik.....	9
1.5.1	Anatomisch-morphologische Verfahren.....	10
1.5.1.1	Koronare CT-Angiographie.....	10
1.5.2	Funktionelle Verfahren.....	11
1.5.2.1	Belastungs-EKG	11
1.5.2.2	Stress-Echokardiographie	12
1.5.2.3	Nuklearmedizinische Perfusionsdiagnostik.....	12
1.5.2.4	Belastungs-/Perfusions-CMR	13
1.5.3	Stellenwert der einzelnen Methoden	14
1.6	Ischämietestung mittels CMR.....	15
1.6.1	Belastungs-CMR	17
1.6.1.1	Prinzip.....	17
1.6.1.2	Eingesetzte Pharmaka	17
1.6.2	Perfusions-CMR unter Hyperämie	19
1.6.2.1	Prinzip.....	19
1.6.2.2	Eingesetzte Pharmaka	20
1.6.3	Vergleich der beiden Verfahren	23
1.6.4	Prognostische Aussagekraft der Perfusions-CMR	24
1.7	Ziele der Arbeit	26

2	Material und Methoden	27
2.1	Patientenkollektiv	27
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	27
2.3	Studiendesign	28
2.4	CMR-Untersuchungsprotokoll	30
2.4.1	Kardiale Funktionsdiagnostik.....	30
2.4.2	Ischämiediagnostik	32
2.4.3	Vitalitätsdiagnostik.....	34
2.4.4	Das 17-Segment-Modell der AHA	35
2.5	Erfassung der Baseline-Patientencharakteristika	36
2.6	Follow-up	36
2.7	Statistische Analyse	38
3	Ergebnisse	39
3.1	Analyse der Regadenoson-CMR und des Follow-up	39
3.2	Klinische Patientencharakteristika	42
3.2.1	Klinische Charakteristika der Patienten ohne MACE	42
3.2.2	Klinische Charakteristika der Patienten mit MACE.....	44
3.2.3	Klinische Charakteristika der nicht-erreichten Patienten	47
3.3	Analyse der Studienendpunkte	50
3.4	Effizienzdaten Regadenoson	53
3.5	Verträglichkeit von Regadenoson	56
3.6	Subgruppen-Analyse	57
4	Diskussion	58
4.1	Einordnung der Ergebnisse	58
4.1.1	Hämodynamische Effekte von Regadenoson	58
4.1.2	Patientenkollektiv	60
4.1.3	Prognostische Aussagekraft.....	64
4.2	Anwendungssicherheit von Regadenoson	67
4.3	Limitationen der Studie	71
5	Schlussfolgerungen	73
6	Literatur- und Quellenverzeichnis	74
7	Danksagung	88

1 Einleitung

Das folgende Kapitel befasst sich mit den grundlegenden Aspekten der koronaren Herzerkrankung (KHK). Die diagnostische Vorgehensweise steht dabei im Mittelpunkt und es werden die verschiedenen Methoden dieser diskutiert.

1.1 Definition und Stellenwert der koronaren Herzerkrankung

Erkrankungen des Herzkreislaufsystems stellen die führende Todesursache weltweit dar (Roth et al., 2017, World Health Organization, 2020). Zu diesen zählt unter anderem die KHK, welche per definitionem die Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzarterien ist (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Mit 14 % der Todesfälle stellt die KHK in Deutschland seit mehreren Jahren die häufigste Todesursache dar (Statistisches Bundesamt, 2018). Für Deutsche im Alter von 40 – 79 Jahren liegt die Lebenszeitprävalenz bei 9,3 % (Herold, 2021).

Eine rechtzeitige Erkennung der KHK und die damit verbundene Einleitung einer adäquaten Behandlung sind somit von entscheidender Bedeutung.

1.2 Pathophysiologie der KHK

Beim Vorliegen einer KHK kann es durch Verengungen in den koronaren Gefäßen zu einer Koronarinsuffizienz kommen. Diese beschreibt den Zustand einer Myokardischämie, hervorgerufen durch ein Missverhältnis zwischen dem Bedarf und dem Angebot an Sauerstoff im Herzmuskel (Herold, 2021). Es kommt zu einer Minderversorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff.

In der Mehrzahl der Fälle ist dieser Zustand reversibel und wird durch bestimmte Faktoren wie physische oder psychische Belastungen evoziert, kann aber auch spontan auftreten (Knuuti et al., 2019).

Klinisch können sich diese Episoden als Angina pectoris in Ruhe oder unter Belastung präsentieren; ein asymptomatischer Verlauf ist allerdings ebenso möglich (Montalescot et al., 2013).

Die KHK kann als chronisch-progressive Erkrankung über lange Zeit stabil bleiben, sich jedoch auch spontan verschlechtern und zu einem akuten Koronarsyndrom (ACS) führen (Knuuti et al., 2019).

1.3 Diagnostisches Vorgehen bei vermuteter KHK

1.3.1 Allgemeines

Es existiert eine große Vielfalt an Möglichkeiten eine KHK zu diagnostizieren, zu quantifizieren oder auszuschließen. Neben der Erhebung einer ausführlichen Anamnese und klinischen Basisuntersuchungen gehören dazu auch verschiedene weiterführende Untersuchungsmethoden. Diese gliedern sich in die nicht-invasive und die invasive Diagnostik.

Die generelle Vorgehensweise kann als Stufendiagnostik beschrieben werden, da sie aus konsekutiven Schritten aufgebaut ist. In der aktuellen Leitlinie der *European Society of Cardiology* (ESC) von 2019 sind diese Schritte folgendermaßen definiert (Knuuti et al., 2019):

- **Schritt 1:** Erhebung einer Anamnese in Bezug auf das Vorliegen von Risikofaktoren und klinischer, KHK-spezifischer Symptome sowie Durchführen einer körperlichen Untersuchung.
- **Schritt 2:** Prüfen des Allgemeinzustands, der Lebensqualität und des Bestehens etwaiger Komorbiditäten um potentielle Kontraindikationen für bestimmte Untersuchungsverfahren aufzudecken.
- **Schritt 3:** Ambulante Durchführung von Basisuntersuchungen (Labor, Elektrokardiographie (EKG) in Ruhe, Echokardiographie in Ruhe mit Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, Röntgen-Thorax).
- **Schritt 4:** Abschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit und Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Bestehen einer KHK als Grundlage für die Auswahl weiterer Untersuchungsmethoden.
- **Schritt 5:** Auswahl geeigneter weiterer Untersuchungsmethoden (nicht-invasive, invasive Diagnostik oder keine).
- **Schritt 6:** Bewertung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse und Auswahl einer geeigneten Therapie.

1.3.2 Klinische Verlaufsformen und Kriterien der KHK

Die Erhebung einer gründlichen Anamnese mit dem Augenmerk auf die Symptome und die Vorgeschichte des Patienten ist bei der Diagnosestellung der KHK von großer Bedeutung. Neben der Erfragung des Vorliegens kardiovaskulärer Erkrankungen in der Vergangenheit sowie der Aufnahme von Risikofaktoren, sollten die Angina-pectoris-Beschwerden genau charakterisiert werden. Dabei ist zum einen die Registrierung der Lokalisation, des Charakters und der Dauer wichtig, zum anderen ist die Erfassung des Zusammenhangs der Angina pectoris mit Belastungssituationen beziehungsweise anderen verschlimmernden oder lindernden Faktoren essenziell (Knuuti et al., 2019).

Es ist üblich, die Brustschmerzen, die das Leitsymptom der KHK darstellen, in typische und atypische Angina pectoris einzuteilen. Zur Orientierung dient hier eine traditionelle Klassifikation von G. A. Diamond, die im Jahr 1983 im *Journal of the American College of Cardiology* veröffentlicht wurde und folgende Kriterien einschließt:

- Vorhandensein eines retrosternalen Druckgefühls von charakteristischer Qualität und Dauer.
- Auslöser der Brustschmerzen sind physische oder psychische Belastungen.
- Eine Besserung der Beschwerden wird in Ruhe oder durch Nitrateinnahme innerhalb von Minuten erzielt.

Beim Vorliegen einer typischen Angina-pectoris-Symptomatik werden alle drei Bedingungen erfüllt, beim Vorliegen einer atypischen Angina pectoris nur zwei der Punkte und ein nicht-anginöser Brustschmerz erfüllt nur ein oder kein genanntes Kriterium (Diamond, 1983, Montalescot et al., 2013).

Die Angina pectoris kann zudem, je nach Verlauf, in eine stabile und in eine instabile Form eingeteilt werden. Die instabile Angina pectoris zählt zum ACS und wird definiert als Angina-pectoris-Anfälle in Ruhe, dem erstmaligen Auftreten von mittel- oder schwergradigen Angina-pectoris-Beschwerden oder der Zunahme von Stärke, Dauer oder Häufigkeit der Brustschmerzen (Crescendo-Angina) (Knuuti et al., 2019).

Bei Beschwerden, die durch bestimmte Faktoren (physische oder psychische Belastung) reproduzierbar sind und die sich durch Ruhe oder die Gabe von Nitraten bessern lassen, spricht man von stabiler Angina pectoris (Herold, 2021). Der Schweregrad kann mit der weitverbreiteten Klassifikation der *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) graduiert werden.

Diese differenziert – in Abhängigkeit von der Belastungstoleranz – vier verschiedene Grade (Campeau, 1976):

- Beim ersten Grad (CCS I) tritt Angina pectoris nur bei schwerer, plötzlicher oder längerer körperlicher Belastung auf; bei normaler körperlicher Belastung im Alltag wie Laufen oder Treppensteigen bestehen keine Symptome.
- Beim zweiten Grad (CCS II) tritt Angina pectoris bei mäßig starker Belastung wie Bergauflaufen, schnellem Laufen, Treppensteigen nach einer Mahlzeit, emotionalem Stress, bei Kälte oder Wind auf und führt zu einer geringen Beeinträchtigung der normalen Aktivität.
- Beim dritten Grad (CCS III) kommt es schon bei leichter physischer Anstrengung zu Angina pectoris und die normale körperliche Aktivität ist deutlich eingeschränkt.
- Beim vierten Grad (CCS IV) kann es zu Beschwerden in Ruhe kommen und jegliche physische Belastung führt zu Angina pectoris.

1.3.3 Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK

Ein wichtiger Punkt der diagnostischen Vorgehensweise bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und dem Verdacht auf ein chronisches Koronarsyndrom ist die Bestimmung der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen von relevanten Koronarstenosen. Diese ist richtungsweisend bei der Entscheidung für die Art der anschließenden Diagnostik (Knuuti et al., 2019, Montalescot et al., 2013).

Eine Übersicht der prozentualen Vortestwahrscheinlichkeit ist durch Tabellen gegeben, welche auf den Merkmalen Alter, Geschlecht und Art der Symptomatik basieren (Diamond and Forrester, 1979, Genders et al., 2011).

In mehreren Studien wurde kürzlich demonstriert, dass die in den bisherigen Leitlinien veröffentlichten Vortestwahrscheinlichkeiten als zu hoch eingeschätzt wurden und somit den diagnostischen Mehrwert invasiver und nicht-invasiver Testverfahren verringert haben (Foldyna et al., 2019, Reeh et al., 2019, Cheng et al., 2011). In der ESC-Leitlinie von 2019 ist deshalb eine neue Zusammenstellung der Vortestwahrscheinlichkeiten, basierend auf einer Metaanalyse dieser Studien, aufgeführt, welche in Tabelle 1 dargestellt ist. Neben einer Senkung der Prävalenzangaben zur KHK auf ein Drittel wurden insgesamt geringere Prozentwerte der Vortestwahrscheinlichkeiten ermittelt. Laut Juarez-Orozco et al. könnte dies in Zukunft den Bedarf an weiterführender Diagnostik bei Patienten mit vermuteter stabiler KHK reduzieren (Juarez-Orozco et al., 2019).

Alter in Jahren	Typische Angina pectoris		Atypische Angina pectoris		Nicht-anginöse Brustschmerzen		Dyspnoe	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
30-39	3 %	5 %	4 %	3 %	1 %	1 %	0 %	3 %
40-49	22 %	10 %	10 %	6 %	3 %	2 %	12 %	3 %
50-59	32 %	13 %	17 %	6 %	11 %	3 %	20 %	9 %
60-69	44 %	16 %	26 %	11 %	22 %	6 %	27 %	14 %
70+	52 %	27 %	43 %	19 %	24 %	10 %	32 %	12 %

Tabelle 1: Zusammenstellung der Vortestwahrscheinlichkeiten. Dargestellt sind die jeweiligen Vortestwahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer signifikanten KHK in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Symptomen nach der aktualisierten ESC-Leitlinie von 2019. Stellt sich beispielsweise ein 65-jähriger männlicher Patient mit typischen Angina-pectoris-Beschwerden vor, so ist als Ursache zu 44 % eine KHK wahrscheinlich. Um diesen Verdacht zu bestätigen beziehungsweise auszuschließen, werden bestimmte diagnostische Tests angewandt. Bei einer weiblichen 35-jährigen Patientin mit atypischen Angina-pectoris-Beschwerden liegt die Wahrscheinlichkeit eine KHK zu haben nur bei 3 % und das Durchführen einer dementsprechenden Diagnostik ist nicht sinnvoll. Je nach Höhe der ermittelten Vortestwahrscheinlichkeit werden also unterschiedliche Konsequenzen für das weitere diagnostische Vorgehen gezogen (Modifiziert nach (Knuuti et al., 2019)).

Laut ESC-Leitlinie sollten bei Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von > 15 % zunächst nicht-invasive diagnostische Tests eingesetzt werden und nur im Falle des Vorliegens einer zusätzlich hohen Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse eine direkte invasive Diagnostik durchgeführt werden.

Bei Werten von 5 – 15 % kann eine nicht-invasive Diagnostik angeboten werden nachdem das Gesamtrisiko für eine KHK ermittelt wurde. Dies geschieht durch die Erfassung von verschiedenen Kriterien wie beispielsweise bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren, Auffälligkeiten in der Ruhe- oder Belastungs-EKG-Untersuchung oder sichtbaren koronaren Calciumablagerungen in der Computertomographie (CT).

Fallen Patienten in die Gruppe, in der die Vortestwahrscheinlichkeit sehr niedrig ist und unter 5 % beträgt, kann davon ausgegangen werden, dass das Vorliegen einer KHK unwahrscheinlich ist. Diagnostische Testverfahren sollten bei diesen Patienten nur in Ausnahmefällen angewandt werden (Knuuti et al., 2019).

1.3.4 Prognose und kardiovaskuläre Risiko-Scoring-Systeme

Um die diagnostisch sinnvollsten und von der Invasivität her angemessensten Untersuchungsmethoden auswählen zu können, ist eine prognostische Einschätzung beziehungsweise eine Stratifikation des kardiovaskulären Risikos im Vorhinein sehr bedeutsam. Die Stellung einer individuellen Prognose ist allerdings von den anatomischen und funktionellen Charakteristiken sowie den Grunderkrankungen des Einzelnen abhängig (Montalescot et al., 2013).

Als allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren, die zu einer vorzeitigen Entstehung von Atherosklerose beitragen und einen negativen Einfluss auf die Prognose von Patienten mit chronischer KHK haben, gelten insbesondere arterielle Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Bewegungsmangel, Adipositas und eine positive Familienanamnese (Erbel et al., 2008, Montalescot et al., 2013).

Das Myokardinfarkt-Risiko und die Mortalität bei Patienten mit KHK sind zudem höher, wenn Patienten unter einer Herzinsuffizienz leiden beziehungsweise eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion aufweisen. Prognostisch ungünstig ist auch, wenn mehrere Koronargefäße betroffen sind, die Stenosen sich proximal in den Gefäßen befinden und einen höheren Schweregrad haben, die Ischämie stärker ausgebildet ist und die funktionelle Kapazität geringer ist. Des Weiteren sind ältere Patienten und Patienten mit Depressionen oder einer deutlicheren Ausprägung der Angina-pectoris-Beschwerden gefährdeter (Montalescot et al., 2013, Sechtem et al., 2013).

Wie hoch das Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb der nächsten 10 Jahre ist, kann mit Hilfe verschiedener Kalkulatoren berechnet werden (Herold, 2021):

- Der auf der *Prospective Cardiovascular Münster* (PROCAM) Studie basierende PROCAM-Risikokalkulator ist ein in Deutschland entwickelter *Score*, der das Myokardinfarkttrisiko berechnet und sich mit der Erhebung von kardiovaskulären Risikofaktoren und der Verbesserung der Früherkennung und Prävention beschäftigt (Assmann et al., 2002).
- Der ESC-Risikokalkulator-*Score* errechnet das Risiko für tödliche kardiovaskuläre Erkrankungen und basiert auf dem europäischen *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) Projekt, welches zur Entwicklung von Risikotabellen für die Bewertung des kardiovaskulären Risikos innerhalb der europäischen Bevölkerung etabliert wurde (Conroy et al., 2003).

- Der *Framingham*-Risikokalkulator ist an die *Framingham Heart Study* angelehnt, eine seit 1948 bestehende, in den Vereinigten Staaten von Amerika (*United States of America, USA*) durchgeführte Untersuchung, mit dem Ziel, Faktoren für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu identifizieren und deren Entwicklung zu verfolgen (Framingham Heart Study, 2020). Mit diesem Algorithmus kann das Risiko für die Entstehung einer KHK in den nächsten 10 Jahren abgeschätzt werden (Wilson et al., 1998).
- Eine Optimierung des kardiovaskulären Risikomanagements erfolgte durch die Software mit dem Namen *CARDiovaskuläres RISiko-MANagement* (CARRISMA) in der Primärprävention, die auf den genannten *Scores* aufbaut und durch die Ermittlung von bestimmten Lebensstilfaktoren ergänzt wird, um so eine individuelle Risikostratifizierung durchführen zu können (Hoc, 2006).

1.4 Invasive Diagnostik

1.4.1 Indikationen

Bei Patienten mit hochgradigem Verdacht auf eine stenosierende KHK sollte in bestimmten Fällen die Durchführung einer invasiven Diagnostik zur Beurteilung des Stenosegrades in Betracht gezogen werden.

Dies ist zum einen nach der Anwendung nicht-invasiver diagnostischer Tests mit unklaren beziehungsweise pathologischen Befunden der Fall.

Zum anderen ist eine invasive Diagnostik indiziert bei Patienten ohne vorherige nicht-invasive Risikoeinschätzung mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit (> 85 %) für das Bestehen einer KHK, bei Patienten mit schweren und therapierefraktären Symptomen, bei Patienten mit typischen Angina-pectoris-Beschwerden bei leichter Anstrengung (CCS-Klasse III und IV), bei einer hohen Gefahr für kardiovaskuläre Ereignisse oder beim Vorliegen einer linksventrikulären Dysfunktion, die auf das Vorliegen einer KHK hinweist (Knuuti et al., 2019, Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

1.4.2 Invasive Koronarangiographie

Die diagnostische Herzkatheteruntersuchung oder Koronarangiographie als invasives Untersuchungsverfahren ist der Goldstandard zur Beurteilung von Koronarstenosen, da es sowohl eine anatomische als auch eine funktionelle Darstellung der Koronararterien erlaubt sowie die Möglichkeit zur direkten interventionellen Behandlung bietet (Gorenoi et al., 2012).

Als Gefäßzugang können die linke beziehungsweise die rechte Arteria femoralis, radialis oder brachialis gewählt werden, über die unter Röntgendurchleuchtung mehrere Katheter über einen Führungsdraht vorgeschoben werden. Es werden überwiegend nicht-ionische Kontrastmittel verwendet und anatomische Strukturen sowie Pathologien werden bildlich registriert (Hamm et al., 2008). Stenosen oder andere Veränderungen der Koronararterien können so direkt ermittelt werden.

Durch die zusätzliche Anwendung morphologischer und funktioneller diagnostischer Verfahren können diese Läsionen weiter charakterisiert sowie ischämische Bereiche identifiziert werden, was zu einer sehr hohen diagnostischen Aussagekraft führt.

Zu diesen Verfahren zählen der intravaskuläre Ultraschall, mit dem die Gefäßmorphologie und bestehende Plaques beurteilt werden können, die optische Kohärenztomographie, welche intramurale und intraluminale Gefäßstrukturen hochauflösend darstellen kann, sowie die Bestimmung der fraktionellen Flussreserve (FFR), die als Goldstandard zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz einer Koronarstenose gilt.

Zusätzlich bietet die Herzkatheteruntersuchung die Möglichkeit einer unverzüglichen Intervention.

Nachteile dieses Untersuchungsverfahrens sind jedoch das Komplikationsrisiko aufgrund des invasiven Vorgehens und die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung (Achenbach et al., 2017, Herold, 2021, Gorenoi et al., 2012, Knuuti et al., 2019).

1.4.3 Koronare Funktionsdiagnostik: FFR-Messung

Wenn kein eindeutiger nicht-invasiver Ischämienachweis vorliegt, erlaubt die intrakoronare Druckmessung mittels FFR als invasives Verfahren mit einer Klasse-I-Empfehlung die Bestimmung der hämodynamischen Relevanz einer koronaren Stenose (Knuuti et al., 2019).

Für diese Methode ist die Induktion einer Hyperämie erforderlich, was durch die intravenöse Gabe von Adenosin oder alternativ Regadenoson erreicht wird (Klauss, 2016). Die FFR ist das Verhältnis des maximalen Blutflusses in einer Koronararterie (Normwert: 1,0), in der eine Stenose vorliegt, im Vergleich zum theoretisch maximalen Blutfluss in einem Stenose-freien Gefäß (Pijls et al., 1996).

Ein Wert kleiner als 0,75 kann die hämodynamische Relevanz einer Stenose bestätigen, ein Wert über 0,80 eine relevante Läsion ausschließen. Dies ist bei der Frage bedeutsam, ob eine perkutane Koronarintervention (PCI) indiziert ist oder nicht.

Patienten mit einer KHK und einer hämodynamisch nicht-relevanten Stenose (FFR-Wert von über 0,80) haben unter einer medikamentösen Therapie allein eine sehr gute Prognose und profitieren nicht von einer PCI, sehr wohl jedoch Patienten mit einem Wert von unter 0,80 (De Bruyne et al., 2012, Tonino et al., 2009).

1.5 Nicht-invasive Diagnostik

In der weiterführenden Diagnostik gibt es eine Reihe an Untersuchungen, deren Gemeinsamkeit ein nicht-invasiver Ansatz ist. Die initiale Anwendung dieser Tests wird für die Diagnosestellung bei Patienten, bei denen eine KHK nicht alleine klinisch ausgeschlossen werden kann und die eine mittlere bis hohe Vortestwahrscheinlichkeit (15 – 85 %) aufweisen, von der aktuellen ESC-Leitlinie empfohlen (Knuuti et al., 2019).

Die nicht-invasive diagnostische Abklärung gliedert sich in zwei Ansätze:

Zum einen können die Koronararterien hinsichtlich des Vorliegens von Stenosen anhand der kardialen CT morphologisch-anatomisch beurteilt werden.

Zum anderen können die Folgen von Gefäßverengungen mit Hilfe funktioneller Verfahren nachgewiesen werden, indem durch körperliche oder pharmakologische Belastung eine Myokardischämie induziert wird.

Zu diesen funktionellen Tests zählen die Belastungs-EKG, die Stress-Echokardiographie, die kardiale Magnetresonanztomographie (*cardiovascular magnetic resonance*, CMR) unter Belastung oder Hyperämie, die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (*single photon emission computed tomography*, SPECT) zur Evaluierung der myokardialen Perfusion und die Positronen-Emissions-Tomographie (*positron emission tomography*, PET), mit der die Nährstoffversorgung des Herzmuskels dargestellt werden kann (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

1.5.1 Anatomisch-morphologische Verfahren

Zur Beurteilung der anatomisch-morphologischen Beschaffenheit der Koronararterien kann eine kardiale CT-Untersuchung wegweisend sein. Diese wird im Folgenden vorgestellt.

1.5.1.1 Koronare CT-Angiographie

Eine CT-Untersuchung des Herzens kann mit oder ohne den Einsatz von Kontrastmittel durchgeführt werden.

Im nativen Verfahren, dem sogenannten *Calcium-Scoring*, kann das Ausmaß der koronaren Verkalkung quantitativ erfasst werden, wohingegen die CT-Angiographie unter Kontrastmittelgabe die Koronararterien genauer beurteilen kann und verkalkte beziehungsweise nicht-verkalkte Läsionen mit hoher Sensitivität detektiert werden können (Büchel, 2019). Darüber hinaus können auch subklinische Veränderungen der Gefäße, die so gering sind, dass sie noch keine Ischämierrelevanz haben, nachgewiesen werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Die Dauer der Untersuchung beträgt etwa 30 Minuten und kann ambulant durchgeführt werden. Nicht angewendet werden darf die CT-Angiographie bei Patienten die unter Extrasystolen, Tachyarrhythmien (die Ziel-Herzfrequenz sollte unter 65 Schläge/Minute betragen), einer deutlich eingeschränkten Nierenfunktion oder Kontrastmittel-Allergie leiden (Zylka-Menhorn, 2019).

Nachteilig ist, dass die Diagnostik mittels CT zu einer Exposition von Röntgenstrahlung führt, die Strahlenbelastung ist allerdings geringer als bei der invasiven Koronarangiographie und liegt mit den modernen Geräten in einem Bereich von 1 Millisievert (mSv) (Herold, 2021).

Die Empfehlungen der ESC-Leitlinie sind, dass die koronare CT-Angiographie primär bei Patienten ohne bekannte KHK mit einer niedrigen bis mittleren klinischen Vortestwahrscheinlichkeit genutzt werden sollte, wenn Informationen über das Vorhandensein von Atherosklerose benötigt werden und davon ausgegangen werden kann, dass eine gute Bildqualität zu erwarten ist.

Auf der anderen Seite wird diese Art der Untersuchung nicht empfohlen, wenn Patienten ausgedehnte koronare Verkalkungen aufweisen, eine unregelmäßige Herzfrequenz haben oder eine signifikante Adipositas zeigen. Auch wenn Patienten unfähig sind, die Atemanhalten-Kommandos zu befolgen oder wenn andere Bedingungen gegeben sind, die das Erreichen einer guten Bildqualität unwahrscheinlich machen, sollte von der Durchführung dieser Methode abgesehen werden (Knuuti et al., 2019).

1.5.2 Funktionelle Verfahren

Die funktionellen Tests als ein Instrument der nicht-invasiven Diagnostik einer obstruktiven KHK sind darauf ausgelegt, eine provozierte Myokardischämie zu erkennen. Zielführend sind dabei die für das jeweilige Verfahren spezifischen Befunde wie beispielsweise Veränderungen im EKG, Anomalien der kardialen Wandbewegung oder Perfusionsveränderungen (Knuuti et al., 2019).

1.5.2.1 Belastungs-EKG

Bei der Belastungs-EKG-Untersuchung wird während einer körperlichen Belastung, welche mittels Fahrrad- oder Laufbandergometer erzeugt wird, ein 12-Kanal-EKG abgeleitet. So wird unter kontrollierten Bedingungen eine Steigerung des Herzminutenvolumens und des Sauerstoffbedarfs erzeugt, was bei Patienten mit einer signifikanten KHK eine Veränderung der ST-Strecke als Ausdruck einer Ischämie des Herzmuskels verursachen kann (Herold, 2021).

Die Empfehlungen der aktuellen ESC-Leitlinie bezüglich der Anwendung dieser Methode zur Feststellung einer stenosierenden KHK haben sich verglichen mit der ESC-Leitlinie aus dem Jahr 2013 geändert. So wird als initialer Diagnostiktest ein bildgebendes Verfahren empfohlen anstatt eine Belastungs-EKG-Untersuchung durchzuführen. Diese kann aber als Alternative herangezogen werden, wenn andere nicht-invasive oder invasive Untersuchungsmodalitäten nicht verfügbar sind. Zudem kann die Belastungs-EKG bei ausgewählten Patienten zur Vervollständigung einer klinischen Einschätzung als Mittel zur Bewertung von Symptomen, Herzrhythmusstörungen, Belastungstoleranz, Blutdruckreaktion oder Ereignisrisiko dienen (Knuuti et al., 2019).

1.5.2.2 Stress-Echokardiographie

Mit der Stress-Echokardiographie wird die Pumpfunktion des Herzens während einer Belastungssituation geprüft. Vorrangig von Interesse ist hierbei, ob es während der Stress-Situation zu einer reversiblen regionalen Wandbewegungsstörung (Hypokinese) als Ausdruck für eine Myokardischämie kommt.

Die Stresssituation kann sowohl durch die Gabe von Medikamenten (Dobutamin ist das Mittel der Wahl) induziert werden als auch über eine tatsächliche körperliche Belastung (Fahrrad- oder Laufbandergometer) erreicht werden. Die pharmakologische Belastung sollte primär nur in Betracht gezogen werden, wenn es bereits in Ruhe Anzeichen für Wandbewegungsstörungen gibt oder wenn Patienten nicht dazu in der Lage sind, sich für eine adäquate Belastung ausreichend zu bewegen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019, Montalescot et al., 2013, Sicari et al., 2008).

1.5.2.3 Nuklearmedizinische Perfusionsdiagnostik

Mit der Myokard-Perfusions-SPECT kann die Durchblutung des Herzmuskels beziehungsweise dessen Stoffwechselaktivität mit einer dreidimensionalen (3D) Schnittbildtechnik bildlich dargestellt werden. Dazu wird ein sich perfusionsabhängig in den Herzmuskelzellen anreicherndes Radiopharmakon, das metastabile Technetium-99m (^{99m}Tc), intravenös appliziert.

Die Detektion der Bildaufnahmen erfolgt über eine Gamma-Kamera mit einer zeitlichen Latenz von 15 – 60 Minuten. Die dadurch erzeugte Strahlenexposition ist wie bei der CT-Angiographie ein Nachteil der Untersuchungstechnik.

Um die Perfusion zu steigern, wird eine Belastung mittels Fahrrad- oder Laufband-Ergometer erzeugt. Bei körperlichen Einschränkungen kann die Belastung auch pharmakologisch durch Gabe von Vasodilatoren (Adenosin oder Regadenoson) oder des Sympathomimetikums Dobutamin erfolgen.

Beim Vorliegen einer KHK kommt es zu regionalen Perfusionsstörungen, die als Bereiche im Myokard mit einer verminderten Radiopharmakon-Aufnahme sichtbar sind, und deren Ausdehnung und Schweregrad bestimmt werden können (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) et al., 2017, Montalescot et al., 2013).

Zur Messung der kardialen Perfusion und Vitalität kann auch die Myokard-Perfusion-PET herangezogen werden, bei der Positronen-emittierende Isotope verwendet werden und Radiopharmaka wie ^{13}N -Ammoniak, ^{15}O -Wasser oder Rubidium-82 zum Einsatz kommen. Auch hier wird eine Belastungssituation erzeugt.

Die PET bietet einige Vorteile wie beispielsweise eine geringere Strahlenexposition und ist der SPECT in Bezug auf Bildqualität, Interpretationssicherheit und diagnostischer Genauigkeit überlegen. Durch eine eingeschränkte ubiquitäre Verfügbarkeit ist die Verwendung der PET im klinischen Alltag allerdings selten (Bateman et al., 2006, Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019)

1.5.2.4 Belastungs-/Perfusions-CMR

Die CMR zählt zu den funktionellen Verfahren der nicht-invasiven Ischämie-Diagnostik und kann je nach Untersuchungsansatz auf verschiedene Arten (als Belastungs- oder als Perfusions-CMR) durchgeführt werden.

Soll als Zielmechanismus die Wandbewegung analysiert werden, können durch Hoch-Dosis-Dobutamin-Gaben Ischämie-induzierte Wandbewegungsstörungen detektiert werden (Nagel et al., 1999).

Ist die Perfusionsanalyse das Ziel, so kann mit der Gabe eines Vasodilatators (Adenosin, Regadenoson oder Dipyridamol) eine Hyperämie induziert und das linksventrikuläre Myokard untersucht werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Die CMR zeichnet sich durch einen hohen Kontrast und eine gute räumliche Auflösung aus und ist eine ideale Möglichkeit für die Darstellung des Weichteilgewebes und myokardialer Narben sowie für die Beurteilung der ventrikulären Funktion, ohne den Einsatz ionisierender Strahlung (Büchel, 2019, Sechtem et al., 2013).

Mehrere Studien haben die Sicherheit der CMR und die diagnostische Genauigkeit bei der Erkennung einer KHK sowie ihre Überlegenheit gegenüber der SPECT belegt (Greenwood et al., 2012, Schwitter et al., 2013, Schwitter et al., 2012, Bruder et al., 2013).

An dieser Stelle ist die CMR nur ansatzweise der Vollständigkeit halber erwähnt. Eine detaillierte Darstellung der Untersuchungsmethodik mit Konzentration auf die Ischämiediagnostik ist in Kapitel 1.6 zu finden.

1.5.3 Stellenwert der einzelnen Methoden

Die beschriebenen nicht-invasiven diagnostischen Verfahren weisen unterschiedliche Sensitivitäten und Spezifitäten für die Erkennung einer KHK auf. Die jeweiligen Wahrscheinlichkeitsbereiche, in denen sie das Vorliegen einer stenosierenden KHK einbeziehungsweise ausschließen können und ihr Anwendungsnutzen am größten ist, wurden in einer 2018 veröffentlichten Metaanalyse angegeben, um bei der Auswahl eines für den individuellen Patienten am besten geeigneten Tests die Entscheidung zu erleichtern (Knuuti et al., 2018). Eine Übersicht über die Leistungseinschätzung der verschiedenen diagnostischen Methoden für eine anatomisch beziehungsweise funktionell bedeutsame KHK ist in Tabelle 2 dargestellt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die koronare CT-Angiographie das Verfahren mit der höchsten Sensitivität ist und bei niedriger Spezifität vor allem zum Ausschluss einer KHK Bedeutung hat (Knuuti et al., 2018). Bei Patienten, die eine geringere klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK aufweisen, ist diese daher die Methode der Wahl.

Die Verfahren der funktionellen Bildgebung sind in der Regel aussagekräftiger, wenn es darum geht, die funktionelle Bedeutung einer KHK in Bezug auf die Myokardperfusion zu beurteilen. Bei Patienten mit mittlerer bis hoher klinischer Vortestwahrscheinlichkeit sind sie daher vorrangig in Betracht zu ziehen, ebenso wie bei Patienten mit bekannter KHK und dem Verdacht auf einen Progress. Dabei spricht die Leitlinie keine eindeutige Empfehlung für einen bestimmten funktionellen Test aus. Neben der Berücksichtigung der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit und der diagnostischen Genauigkeit der einzelnen Methoden sollte bei der Auswahl des primär eingesetzten nicht-invasiven Verfahrens auch darauf geachtet werden, welche Charakteristika die einzelnen Patienten aufweisen (zum Beispiel Kontraindikationen für bestimmte Untersuchungen, Herzrhythmusstörungen, ausgedehnte koronare Atherosklerose). Zudem sollte geprüft werden, ob die benötigten Gerätschaften vor Ort verfügbar sind und eine ausreichende Expertise vorherrscht (Knuuti et al., 2019).

Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse, welche die Genauigkeit diagnostischer Verfahren für die Erkennung einer relevanten KHK bewertet, betont die Bedeutung der Perfusions-CMR. So ist dieses Verfahren bei der Diagnosestellung von relevanten Koronararterienstenosen bei Patienten mit einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK der Diagnostik mittels Dobutamin-Stress-Echokardiographie überlegen (Haberkorn et al., 2021).

Anatomisch signifikante KHK			Funktionell signifikante KHK		
Test	Sensitivität	Spezifität	Test	Sensitivität	Spezifität
			HKU	68 %	73 %
Stress-EKG	58 %	62 %			
Stress-Echo	85 %	82 %			
CT-Angio	97 %	78 %	CT-Angio	93 %	53 %
SPECT	87 %	70 %	SPECT	73 %	83 %
PET	90 %	85 %	PET	89 %	85 %
Stress-CMR	90 %	80 %	Stress-CMR	89 %	87 %

Tabelle 2: Leistungsfähigkeit der einzelnen diagnostischen Verfahren. Die Tabelle gibt einen Überblick über die Sensitivitäten und Spezifitäten der jeweiligen Tests in Abhängigkeit vom betrachteten Bezugsstandard. Der Bezugsstandard für die Einschätzung einer anatomisch signifikanten KHK ist die visuelle Evaluation mittels der invasiven Koronarangiographie allein. Der Bezugsstandard für die Einschätzung einer funktionell signifikanten KHK ist die Bestimmung der FFR während einer Koronarangiographie. KHK: Koronare Herzerkrankung; EKG: Elektrokardiographie; Echo: Echokardiographie, CT-Angio: Computertomographie-Angiographie; SPECT: single photon emission computed tomography; PET: positron emission tomography; CMR: kardiale Magnetresonanztomographie; HKU: Herzkatheteruntersuchung. (Modifiziert nach (Knutti et al., 2018)).

1.6 Ischämietestung mittels CMR

Durch die Möglichkeit der kombinierten Erfassung von Anatomie und Funktion des Herz-Kreislauf-Systems weist die CMR ein breites Spektrum an Anwendungsgebieten bei der Diagnose und Therapieentscheidung von kardiovaskulären Erkrankungen auf. Indikationen für die CMR sind neben der KHK auch weitere Erkrankungen wie angeborene Herzfehler, erworbene Gefäßerkrankungen, Klappenerkrankungen, Erkrankungen des Perikards, Tumoren, Kardiomyopathien und Myokarditis.

Für die KHK stellt die CMR nützliche, durch andere diagnostische Modalitäten nicht erhältliche Informationen bereit. Mit ihr ist unter anderem die Beurteilung der globalen ventrikulären Funktion und Muskelmasse, die Erfassung von Perfusionsdefiziten und Wandbewegungsstörungen sowie die Detektion eines akuten oder chronischen Myokardinfarkts sowie von vitalem Gewebe möglich (Pennell et al., 2004, Nagel et al., 2007).

Für die bessere Quantifizierung und Lokalisation von ischämischen Arealen und zum Erreichen einer höheren Sensitivität kann eine Belastungssituation oder eine Hyperämie induziert werden (Herold, 2021). Dabei kann auf regionale Unterschiede in der Durchblutung geachtet, die Perfusionsreserve der Koronargefäße ermittelt und somit die funktionelle hämodynamische Relevanz einer Stenose erfasst werden.

Unter Ruhebedingungen durchgeführte Untersuchungen können aufgrund der Tatsache, dass der Blutfluss auch in höhergradig stenosierte Koronargefäßen noch normal sein kann, unauffällig ausfallen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Gefäße distal von Stenosen schon in Ruhe reaktiv dilatiert sind.

Eine Belastungssituation führt aufgrund des erhöhten myokardialen Bedarfs an Sauerstoff zu einer Durchblutungssteigerung. Es kommt zu einer Blutumverteilung zuungunsten stenosierter Gefäße in die Gefäße ohne Stenose. Eine solche eingeschränkte Perfusionsreserve kann dazu führen, dass die Sauerstoffversorgung in Gefäßen mit einem bestimmten Stenosegrad ($> 70\%$) nicht mehr ausreichend ist, was folglich in einer Ischämie resultiert (Kelle et al., 2006, Shah et al., 2009, Sommer et al., 2002).

Neben der Möglichkeit, die Belastungssituation physikalisch (via Fahrrad- oder Laufbandergometer) zu induzieren, kann diese auch medikamentös simuliert werden. Eingesetzte Pharmaka, die zu diagnostischen Zwecken eine Myokardischämie induzieren sollen, sind das Katecholamin Dobutamin und die Vasodilatoren Adenosin, Dipyridamol und Regadenoson (Kim et al., 2001, Farzaneh-Far et al., 2015).

Im klinischen Alltag werden zur Beurteilung einer myokardialen Ischämie zwei Verfahren eingesetzt: Einerseits die Belastungs-CMR, bei der durch eine Dobutamin-Stimulation induzierte Wandbewegungsstörungen erfasst werden können, und andererseits die myokardiale Perfusionsbildgebung, die auf der Darstellung einer Kontrastmittelpassage während einer durch Vasodilatoren erzeugten Hyperämie-Reaktion beruht (Hamadab et al., 2016).

1.6.1 Belastungs-CMR

Der folgende Abschnitt fasst das Prinzip der Belastungs-CMR zusammen und erläutert die grundsätzlichen Eigenschaften des hierbei verwendeten Pharmakons Dobutamin.

1.6.1.1 Prinzip

Die Belastungs-CMR wird zur Beurteilung der Wandbewegung des Herzens durchgeführt. Durch die pharmakologisch erzeugte Belastungssituation kann es in von stenosierten Koronargefäßen versorgten myokardialen Bereichen zu einer Störung der Wandbewegung und Ischämie kommen (Kelle et al., 2006). Daraus können Rückschlüsse auf das Vorliegen einer funktional relevanten KHK gezogen werden (Nagel et al., 2007).

Die Vorgehensweise ist folgendermaßen: Während einer kontinuierlichen pharmakologischen Stimulation wird die Wandbewegung des linken Ventrikels in den Standardebene erfasst. CMR-Bilder in drei Kurz- und drei Längsachsen werden als *Cine*-Aufnahmen akquiriert, wobei die Turbo-Gradienten-Echo- oder die *Steady-State-Free-Precession*-(SSFP)-Sequenz verwendet werden können (Hamadab et al., 2016, Nagel et al., 2007, Kramer et al., 2013). Die Belastungs-CMR hat eine sehr gute diagnostische Aussagekraft und weist aufgrund einer besseren Bildqualität bezüglich der Detektion von stressinduzierten Störungen der Wandbewegung gegenüber der Dobutamin-Stress-Echokardiographie eine überlegene Genauigkeit auf (Nagel et al., 1999).

1.6.1.2 Eingesetzte Pharmaka

Zur Steigerung des Sauerstoffbedarfs im Herzmuskel ähnlich einer physikalischen Belastung kann das synthetische Katecholamin Dobutamin verwendet werden. Die Anwendung dieses Medikaments bei der CMR ist ein *Off-Label-Use* (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Dobutamin bindet primär an kardiale β_1 -Rezeptoren und stimuliert geringfügig auch periphere β_2 - und α_2 -Rezeptoren.

In niedriger Dosierung hat Dobutamin einen positiv-inotropen (Steigerung der Herzkontraktilität) und in höherer Dosierung einen positiv-chronotropen (Erhöhung der Herzfrequenz) Effekt (Nixdorff et al., 1995, Sommer et al., 2002). Um diese gewünschten Wirkungen zu erreichen, wird Dobutamin stufenweise nach einem standardisierten Schema verabreicht.

Die Titration erfolgt intervallmäßig über mehrere Phasen in denen steigende Dosen (5, 10, 15, 20, 30 und 40 Mikrogramm [μg] pro Kilogramm [kg] Körpergewicht [KG]) über jeweils drei Minuten injiziert werden (Bach and Armstrong, 1992, Nixdorff et al., 1995). Das Ziel ist die Erreichung der individuellen Ziel-Herzfrequenz, welche wie folgt berechnet werden kann: $(220 - \text{Lebensalter}) \cdot 0,85$.

Wird diese durch die Dobutamin-Gabe nicht erreicht, kann zusätzlich Atropin (Teildosis 0,25 mg, maximale Gesamtdosis 2 mg) appliziert werden (Fioretti et al., 1994, Sommer et al., 2002, Kramer et al., 2013).

Die Nebenwirkungen von Dobutamin reichen von häufiger auftretenden milden bis zu selteneren schwerwiegenden Komplikationen. Dazu zählen unter anderem Folgende: Brustschmerzen, Palpitationen, Angst, Tachypnoe, Hitzegefühl, Übelkeit, akuter Myokardinfarkt, schwere Hypotonie, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, Ventrikelruptur, Septumdefekt, (Charoenpanichkit and Hundley, 2010, Kramer et al., 2013, Sommer et al., 2002).

Kontraindikationen für eine pharmakologische Belastung mittels Dobutamin sind das Vorliegen von Vorerkrankungen wie zum Beispiel schwere arterielle Hypertonie (Blutdruckwerte über 220/120 Millimeter-Quecksilbersäule [mmHg]), instabile Angina pectoris, komplexe kardiale Arrhythmien, signifikante Aortenklappenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, Myo- Endo- oder Perikarditis (Sommer et al., 2002, Kramer et al., 2013).

1.6.2 Perfusions-CMR unter Hyperämie

Dieser Abschnitt beleuchtet das Grundprinzip der Perfusions-CMR und diskutiert die bei der Untersuchung eingesetzten Hyperämika.

1.6.2.1 Prinzip

Die CMR bietet die Möglichkeit der direkten Beurteilung der Myokardperfusion. Dazu erfolgt eine sogenannte *First-pass*-Messung in Echtzeit, bei der die Passage von Kontrastmittel durch den Herzmuskel analysiert wird.

Ziel ist der Nachweis einer Minderperfusion, die vor allem durch die Erzeugung einer Hyperämie ausgelöst werden kann und zur Feststellung einer hämodynamisch relevanten KHK dient (Nagel et al., 2007).

Durch die Erfassung von Mehrschicht-Bildern in benachbarten kurzen Achsen oder in kombinierten Kurz- und Langachseneben kann der linke Ventrikel umfassend abgebildet werden (Pennell et al., 2004). Dazu werden Pulssequenzen mit einer hohen zeitlichen Auflösung wie die *Saturation-Recovery-Gradienten-Echo*-Sequenz, die SSFP-Sequenz oder die Hybrid-Sequenz verwendet.

Als Kontrastmittel werden gadoliniumhaltige Verbindungen eingesetzt, die Verabreichung erfolgt als intravenöse Bolus-Gabe über 3 – 7 ml/Sekunde mit einer Dosis von meist 0,05 bis 0,1 Millimol (mmol) pro kgKG. Unter Atemhalte-Technik erfolgen während der Kontrastmittel-Kreislaufpassage insgesamt circa 50 Messungen, wobei immer eine Messung pro Herzschlag erfolgt und mindestens drei Schichten pro Herzschlag aufgenommen werden (Nagel et al., 2007, Kramer et al., 2013).

Die Beurteilung der Myokardperfusion kann sowohl im Ruhezustand erfolgen als auch unter pharmakologischer Belastung, bei der eine maximale Vasodilatation durch die Gabe eines Hyperämikums erzeugt wird (Kelle et al., 2006). Dadurch ist neben der Perfusionsmessung auch eine Beurteilung der Perfusionsreserve sowie das Auffinden einer potentiellen Ischämie möglich (Nagel et al., 2007).

Für die Ermittlung des Ausmaßes einer Ischämie kann der Herzmuskel in mehrere Segmente unterteilt werden. Die Einteilung erfolgt zunächst nach dem 17-Segment-Modell der *American Heart Association* (AHA). Anschließend werden 16 dieser Segmente (der Apex als das 17. Segment wird ausgenommen) in eine epikardiale und eine endokardiale Schicht subsegmentiert. Somit erhält man 32 kardiale Segmente, anhand derer die Ischämie last semiquantitativ berechnet werden kann, wobei jedem Segment 3 % des Myokardiums zugeordnet werden (Nagel et al., 2019).

Die Perfusions-CMR ist ein exzellentes nicht-invasives diagnostisches Modul, das eine funktionell signifikante KHK mit ausgezeichneter Sensitivität, Spezifität sowie mit der invasiven Goldstandard-Methode der FFR-Bestimmung vergleichbaren positiven und negativen Vorhersagewerten detektieren kann (Watkins et al., 2009, Nagel et al., 2019). Weltweit wird die Mehrheit der Ischämietestungen mittels CMR auf diese Art und Weise durchgeführt (Chotenimitkhun and Hundley, 2011).

1.6.2.2 Eingesetzte Pharmaka

Die Hyperämie-Reaktion, welche für die Perfusions-CMR erforderlich ist, kann durch verschiedene pharmakologische Vasodilatoren erzielt werden.

Von der *Food and Drug Administration* (FDA) und der *European Medicines Agency* (EMA) zugelassene Vasodilatoren für die nuklearmedizinische Perfusionsbildgebung sind Adenosin, Dipyridamol und Regadenoson, welche bei der Perfusions-CMR eine *Off-Label*-Indikation haben (Nguyen et al., 2014).

Die Hyperämika binden an Adenosin-Rezeptoren, welche in unterschiedlichen Gewebetypen vorhanden sind und sich in die Subtypen A₁, A_{2A}, A_{2B} und A₃ einteilen lassen (Fredholm et al., 2001, Gemignani and Abbott, 2010).

Zu Diagnosezwecken wird vor allem die vasodilatorische Wirkung genutzt, welche auf die Aktivierung des A_{2A}-Rezeptors zurückzuführen ist. Es soll eine Erweiterung der Koronararterien und damit eine Steigerung des Blutflusses erreicht werden, was für die Beurteilung der Myokardperfusion nötig ist (Al Jaroudi and Iskandrian, 2009).

Die Aktivierung der anderen Adenosin-Rezeptoren kann mit unerwünschten Wirkungen wie der Auslösung von Bronchospasmen oder atrioventrikulären (AV)-Blockierungen einhergehen. Ein ideales Pharmakon zur Erzeugung einer diagnostisch genutzten Hyperämie sollte daher primär selektiv an den A_{2A}-Rezeptor binden (Zoghbi and Iskandrian, 2012).

Adenosin

Das Nukleosid Adenosin bindet nicht-selektiv an alle vier Rezeptor-Typen. Die Standarddosis bei der Verwendung von Adenosin als pharmakologisches Hyperämikum beträgt 140 µg/kgKG/Minute und wird als Kurzinfusion intravenös über eine Zeitspanne von 4 – 6 Minuten verabreicht (Al Jaroudi and Iskandrian, 2009). Die kontinuierliche Injektion ist nötig, da die Halbwertszeit von Adenosin mit vier Sekunden sehr kurz ist, was

aber wiederum mit einer besseren Steuerbarkeit und dem Verzicht auf ein Antidot einhergeht (Sommer et al., 2002).

Wichtige ernste Nebenwirkungen von Adenosin sind unter anderem die Möglichkeit der vorübergehenden Auslösung eines AV-Blocks, einer Hypotension oder eines Bronchospasmus sowie unerwünschte milde Nebenwirkungen wie unter anderem plötzliches Erröten (*Flushing*), Dyspnoe, Kopfschmerzen, Brustschmerzen oder Palpitationen (Cerqueira et al., 1994, Kramer et al., 2013).

Auf das Vorliegen von Kontraindikationen muss bei der Anwendung geachtet werden. Diese sind zum Beispiel instabile Angina pectoris, schwere arterielle Hypertonie, systolischer Blutdruckwert unter 90 mmHg, Asthma beziehungsweise andere schwere obstruktive Lungenerkrankungen wie eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Sinusbradykardie, höhergradiger AV-Block oder Sinusknotendysfunktion (Pujadas et al., 2004, Kramer et al., 2013).

Seit der Zulassung im Jahr 1990 durch die FDA gilt Adenosin als Hauptstütze bei der CMR-Perfusionsbildgebung und wird in der Diagnostik bei Patienten mit bekannter oder vermuteter KHK als weitverbreitetster Vasodilatator in der täglichen klinischen Anwendung regelmäßig eingesetzt (Bruder et al., 2013, Pennell, 2004, Al Jaroudi and Iskandrian, 2009).

Dipyridamol

Dipyridamol führt über den Anstieg der zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP)-Konzentration zu einer Verstärkung der Adenosin-Wirkung und somit indirekt zu einer Aktivierung aller Adenosin-Rezeptoren (Haustein, 1998, Nguyen et al., 2014).

Beim Bestehen einer Obstruktion in den Koronargefäßen kann eine Mangeldurchblutung des poststenotischen Myokards induziert werden (Flameng et al., 1974). Eine so provozierte Myokardischämie kann zur Beurteilung der Myokardperfusion oder der Wandbewegung des Herzmuskels diagnostisch genutzt werden (Baer et al., 1992, Pennell et al., 1990).

Dipyridamol wird als kontinuierliche Infusion mit einer an das Gewicht adaptierten Dosis intravenös verabreicht (Gemignani and Abbott, 2010). Diese kann bei der Perfusions-CMR 0,84 mg/kg betragen und über eine Zeitspanne von sechs Minuten injiziert werden (Monmeneu Menadas et al., 2015).

Mögliche Nebenwirkungen bei der Verwendung von Dipyridamol sind unter anderem Hitzegefühl, Übelkeit, Dyspnoe, arterielle Hypotension, passagere Überleitungsstörungen

mit Bradykardien sowie selten schwerwiegende Komplikationen wie Myokardinfarkt, Kammerflimmern und kardiogener Schock (Lette et al., 1995).

Nicht angewandt werden darf das Medikament beim Bestehen eines Sick-Sinus-Syndroms, höhergradigen AV-Blockierungen oder schweren obstruktiven Lungenerkrankungen.

Da Dipyridamol in der Leber verstoffwechselt wird, weist es eine relativ lange Halbwertszeit von 30 Minuten auf was zum verlängerten Auftreten von Nebenwirkungen führen kann (Sommer et al., 2002).

Insgesamt hat Dipyridamol für die Anwendung bei der Perfusions-CMR einen untergeordneten klinischen Stellenwert, da es den anderen Vasodilatoren unterlegen ist (Vasu et al., 2013).

Regadenoson

Regadenoson ist das erste selektiv am A_{2A}-Rezeptor bindende Hyperämikum, das von der FDA zugelassen wurde (Al Jaroudi and Iskandrian, 2009).

Als vollständiger und potenter Agonist führt Regadenoson eine maximale koronare Vasodilatation herbei und verfügt aufgrund einer geringen Affinität für den A_{2A}-Rezeptor sowohl über einen schnellen Wirkbeginn als auch über eine kurze Wirkdauer, was den klinischen Nutzen einer besseren Kontrolle sicherstellt (Gao et al., 2001).

Regadenoson wird mit einer festen Dosis, die nicht an das Körpergewicht adaptiert werden muss, als Bolusgabe (die Dauer der Verabreichung beträgt unter 10 Sekunden) intravenös appliziert. Die klinisch zugelassene Dosis, bei welcher die hyperämische Wirkung von Regadenoson ähnlich ist wie bei intrakoronarem Adenosin, beträgt 400 µg (= 0,4 Milligramm (mg)). Der vasodilatatorische Effekt lässt nach 2 – 5 Minuten nach, was als Zeitspanne für den Nachweis eines eventuell induzierbaren myokardialen Perfusionsdefizits ausreichend ist (Lieu et al., 2007, Lachmann et al., 2019).

Aufgrund der Eigenschaft als Adenosinrezeptor-Agonist kann es, vor allem bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen, unter anderem zu folgenden ernsteren Nebenwirkungen kommen: AV-Block, Sinusbradykardie, Vorhofflimmern (VHF), ventrikuläre Tachykardien, Hypotonie, Hypertonie, Schlaganfall oder Bronchokonstriktion. Vorübergehende milde Nebenwirkungen sind unter anderem Kopfschmerzen, Dyspnoe, *Flushing*, Brustschmerzen, Schwindel oder gastrointestinale Beschwerden.

Das Vorliegen eventueller Kontraindikationen (Überempfindlichkeit, instabile Angina pectoris, schwere arterielle Hypotonie, Sinusbradykardie, AV-Block II° oder III°,

Sinusknotendysfunktion, dekompensierte Herzinsuffizienz) sollte berücksichtigt werden (Andrikopoulou and Hage, 2018, Kramer et al., 2013, European Medicines Agency, 2010). Klinische Studien lieferten die Erkenntnis, dass Regadenoson im Vergleich zu Adenosin besser toleriert wird und Nebenwirkungen weniger häufig auftreten (Cerqueira et al., 2008, Iskandrian et al., 2007, Mahmarian et al., 2009).

Auch bei Patienten mit einer COPD oder dem Vorliegen eines milden bis moderaten Asthmas kann Regadenoson (anders als Adenosin oder Dipyridamol) als Hyperämikum eingesetzt werden (Husain et al., 2012).

Somit stellt Regadenoson als selektiver Vasodilatator aufgrund seiner vorteilhaften Eigenschaften in der klinische Anwendung eine effektive Alternative zu Adenosin für die kardiale Perfusionsbildgebung dar (Doukky, 2015, Patel et al., 2015, Al Jaroudi and Iskandrian, 2009).

1.6.3 Vergleich der beiden Verfahren

Insgesamt weist die Ischämietestung mittels CMR eine hohe diagnostische Genauigkeit zum Nachweis einer signifikanten Koronarstenose auf und stellt gute prognostische Informationen bei Patienten mit bekannter oder vermuteter KHK bereit (Jahnke et al., 2007, Monmeneu Menadas et al., 2015).

Dabei liefern die beiden eingesetzten CMR-Verfahren ähnliche Ergebnisse bei der Identifikation von Patienten mit hohem beziehungsweise niedrigem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Jahnke et al., 2007). Die Perfusion-CMR zeigt jedoch gegenüber der Belastungs-CMR einige Vorteile.

So ist beispielsweise die prognostische Aussagekraft eines negativen Befundes in der Belastungs-CMR mit Dobutamin für das Nichtauftreten von schweren kardialen Ereignissen dem negativen Vorhersagewert der Perfusions-CMR unterlegen (Iwata et al., 2014). Darüber hinaus ermöglicht die Perfusions-CMR in etwa 30 Minuten eine umfassende Beurteilung des Herzens, während die Untersuchungsdauer der Belastungs-CMR länger ist und 40 – 50 Minuten beträgt.

Die Belastungs-CMR unter Dobutamin-Stimulation ist zudem mit einem höheren Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen assoziiert (Monmeneu Menadas et al., 2015). Die Anforderungen für die Überwachung der Patienten aufgrund des Umstandes, dass Dobutamin zu Herzrhythmusstörungen und Blutdruckanstiegen führen kann, sind dadurch höher (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Im klinischen Alltag wird somit überwiegend die Perfusions-CMR mit Hyperämie-Induktion durchgeführt (Montalescot et al., 2013).

Der Einsatz der Belastungs-CMR spielt in ausgewählten Szenarien eine Rolle, zum Beispiel bei Patienten mit Kontraindikationen für die Gabe von Vasodilatoren (Al Jaroudi and Iskandrian, 2009, Shah et al., 2009).

1.6.4 Prognostische Aussagekraft der Perfusions-CMR

Die diagnostische Genauigkeit der Adenosin-Perfusions-CMR wurde in mehreren Studien umfangreich nachgewiesen. Dabei wurde geschlussfolgert, dass diese Methode eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Detektion von hämodynamisch relevanten Stenosen zeigt. Für die Diagnose und das Management bei Patienten mit KHK spielt die Adenosin-Perfusions-CMR somit eine wichtige Rolle (Greenwood et al., 2012, Schwitter et al., 2012, Schwitter et al., 2013, Ingkanisorn et al., 2006).

Zudem kann sie durch den präzisen Ausschluss einer hämodynamisch relevanten Koronarstenose als wichtiger Einflussfaktor bei der Entscheidung zur invasiven Koronarangiographie und PCI dienen (Takx et al., 2015).

Eine vergleichende Wirksamkeitsstudie (MR-INFORM), durchgeführt bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und Risikofaktoren für eine KHK, kam zu dem Erkenntnis, dass eine initiale nicht-invasive diagnostische Herangehensweise mittels Adenosin-Perfusions-CMR der invasiven Strategie mit FFR-gestützter-Koronarangiographie hinsichtlich des Auftretens schwerer kardiovaskulärer Ereignisse nicht unterlegen ist und zudem mit weniger Revaskularisierungen assoziiert ist (Nagel et al., 2019).

Dies unterstreicht die diagnostische Bedeutung sowie den Wert dieses Verfahrens bei der individuellen Therapiesteuerung der KHK (von Knobelsdorff, 2019).

Ein negativer Befund in der Adenosin-Perfusions-CMR geht mit einem hohen negativ prädiktiven Wert für kardiovaskuläre Ereignisse einher.

Mehreren Studien belegten, dass eine normale Adenosin-Perfusions-CMR ein ereignisfreies Ein-Jahres-Überleben in 98 bis 100 % der Fälle voraussagt und somit eine hohe prognostische Aussagekraft besitzt (Ingkanisorn et al., 2006, Jahnke et al., 2007, Pilz et al., 2008, Gargiulo et al., 2013).

Auch unabhängig vom Geschlecht kann dieser diagnostische Test als effektives Risikostratifizierungs-Tool bei der Ischämietestung im gleichen Ausmaß für Frauen als auch für Männer fungieren (Coelho-Filho et al., 2011).

Diese Punkte verdeutlichen, dass die diagnostische und prognostische Aussagekraft der Adenosin-Perfusions-CMR exzellent ist.

Aufgrund der genannten negativen Aspekte bei der Anwendung von Adenosin (Unselektivität und dadurch mehr unerwünschte Wirkungen, kein optimales Wirkprofil) wird dieses Hyperämikum aber mehr und mehr durch den selektiven Vasodilatator Regadenoson ersetzt (Freed et al., 2013).

Im Bereich der Myokardszintigraphie gibt es ein umfangreiches Spektrum an Literatur über Regadenoson. Hier konnte gezeigt werden, dass Regadenoson eine dem Adenosin äquivalente Wirkung in Bezug auf die Detektion von ischämie relevanten Nuklidminderbelegungen des Myokards hat. Für die Detektion von Perfusionsdefiziten ist Regadenoson gegenüber Adenosin somit nicht unterlegen und liefert vergleichbare diagnostische Informationen (Hendel et al., 2005, Iskandrian et al., 2007, Mahmarian et al., 2009).

Die Anzahl der Studien, die den Wert des Regadenosons im Perfusions-CMR untersucht haben, ist allerdings begrenzt und zudem auf eine recht geringe Anzahl von Patienten beschränkt. Dabei zeigte sich hinsichtlich der prognostischen Relevanz aber schon die Tendenz, dass eine Regadenoson-induzierte Ischämie im CMR ein starker Prädiktor für kardiale Ereignisse ist, während Patienten mit normaler Perfusion eine gute Prognose aufweisen (Abbasi et al., 2014).

Somit bietet die Regadenoson-Perfusions-CMR die Möglichkeit, effektiv zwischen Patienten mit hohem und niedrigem Risiko zu unterscheiden. Es ist somit anzunehmen, dass der klinische Gebrauch von Regadenoson bei der Perfusions-CMR zunehmen wird. Weitere Studien werden deshalb benötigt. (Abbasi et al., 2014, Freed et al., 2013).

1.7 Ziele der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist in einer retrospektiven monozentrischen Datenanalyse mit Follow-up, den prognostischen Wert der Regadenoson-Perfusions-CMR und deren Sicherheit zu untersuchen.

Aufgrund der begrenzten Datenlage und der relativ geringen Größe der Studienpopulationen bei zuvor durchgeführten Analysen, sollte eine ausreichend hohe Anzahl an Patienten ($n > 500$) analysiert werden, um die bisher gewonnenen Erkenntnisse ergänzen zu können.

Es wurde dazu die folgende Hypothese aufgestellt: Der Ausschluss einer relevanten Ischämie im Regadenoson-Perfusions-CMR sagt ein ereignisfreies Ein-Jahres-Überleben voraus.

2 Material und Methoden

Das folgende Kapitel enthält allgemeine Angaben über die Patienten der vorliegenden Arbeit, beschreibt das gewählte Studiendesign und erläutert die angewandten Methoden zur Erhebung, Verarbeitung und Auswertung der Daten. Im Mittelpunkt dieses Kapitels steht die Erklärung der durchgeführten kardialen Diagnostik mittels CMR.

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv rekrutiert sich aus den im Zeitraum von Mai 2015 bis Januar 2017 in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf im Funktionsbereich CMR behandelten Patienten.

Für die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vom 16. Mai 2018 mit der Studiennummer 2018-65-RetroDEuA vor.

Es verblieben nach Anwendung der unten genannten Ein- und Ausschlusskriterien 523 Patienten, welche aus klinischer Indikation eine kardiale Bildgebung mittels Regadenoson-Perfusions-CMR erhielten und für die Datenanalyse und Überprüfung der Hypothese detailliert ausgewertet wurden.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die endgültige Auswertung eingeschlossen wurden alle Patienten, die während des Studienzeitraums folgende Kriterien erfüllten:

- Perfusions-CMR mit Regadenoson als pharmakologisches Hyperämikum
- kein Hinweis auf ein ischämierrelevantes Perfusionsdefizit im CMR-Befund
- Möglichkeit zum Follow-up (Vollständigkeit der Kontaktdaten)

Nicht in die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten mit den anschließend genannten Punkten:

- Perfusions-CMR aus nicht-diagnostischen Gründen
- Verwendung von Adenosin oder Dobutamin als Medikament zur Erzeugung einer Hyperämie
- vorzeitiger Abbruch der Untersuchung
- Hinweis auf ein relevantes Perfusionsdefizit im CMR-Befund
- keine Möglichkeit zum Follow-up (Unvollständigkeit der Kontaktdaten)

2.3 Studiendesign

Abbildung (Abb.) 1 gibt einen Überblick über das Design der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Studie.

Diese Studie wurde nach folgendem Modell durchgeführt: Es wurden die bereits vorhandenen CMR-Daten von Patienten, die aufgrund einer klinischen Indikation zur Ischämiediagnostik und somit studienunabhängig eine kardiale Perfusions-Untersuchung mit Regadenoson erhalten hatten, retrospektiv ausgewertet. Dazu wurden die ärztlich beurteilten CMR-Befunde sowie die zugehörigen Arztbriefe analysiert.

Patienten mit einer klinisch signifikanten induzierbaren Ischämie, definiert als Ischämienachweis in zwei oder mehr benachbarten Segmenten (bei Einteilung des Herzens in 32 Segmente), in zwei angrenzenden Schichten oder in einem transmuralen Segment, wurden gemäß der Hypothese von der weiteren Analyse ausgeschlossen (Nagel et al., 2019).

Patienten ohne ischämierrelevantes Perfusionsdefizit wurden anschließend bezüglich des Auftretens von definierten Studienendpunkten nachverfolgt.

Der primäre Endpunkt der Studie wurde als das Auftreten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (*major adverse cardiovascular events* (MACE)) innerhalb von zwölf Monaten nach erfolgtem CMR definiert.

Diese Ereignisse setzten sich in Anlehnung an früher durchgeführte Studien aus den folgenden Punkten zusammen: kardialer Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisierung (Freed et al., 2013, Vincenti et al., 2017). Beim Auftreten mehrerer Studienendpunkte gleichzeitig wurde das jeweils kritischste Ereignis als Hauptendpunkt gewertet (kardialer Tod > Myokardinfarkt > Revaskularisierung).

Als kardialer Tod wurde jeder Todesfall aufgrund einer kardiovaskulären Ursache bezeichnet. Dazu zählten tödliche akute Myokardinfarkte, akute oder chronische Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, kardiale Operationen sowie schwere Herzklappenerkrankungen. Beim Auftreten von infarkttypischen Symptomen, einer laborchemischen Konstellation eines Nicht-ST-Hebungsinfarkts (NSTEMI) oder dem Nachweis eines ST-Hebungsinfarkt (STEMI) im EKG wurde ein Myokardinfarkt dokumentiert. Die Revaskularisierung wurde als elektive kardiale Intervention in Form einer PCI oder Bypass-Operation definiert.

Als Grundlage für die Nachverfolgung der Patienten ohne ischämierrelevantes Perfusionsdefizit wurden primär studienunabhängige Verlaufsuntersuchungen, wie beispielsweise eine zur Kontrolle vorgesehene Wiedervorstellung in der kardiologischen Ambulanz oder Rehospitalisierungen im Universitätsklinikum Düsseldorf, herangezogen. Bei fehlender Verlaufsuntersuchung wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und bezüglich des Auftretens der Studienendpunkte innerhalb von einem Jahr nach der betrachteten CMR-Bildgebung befragt.

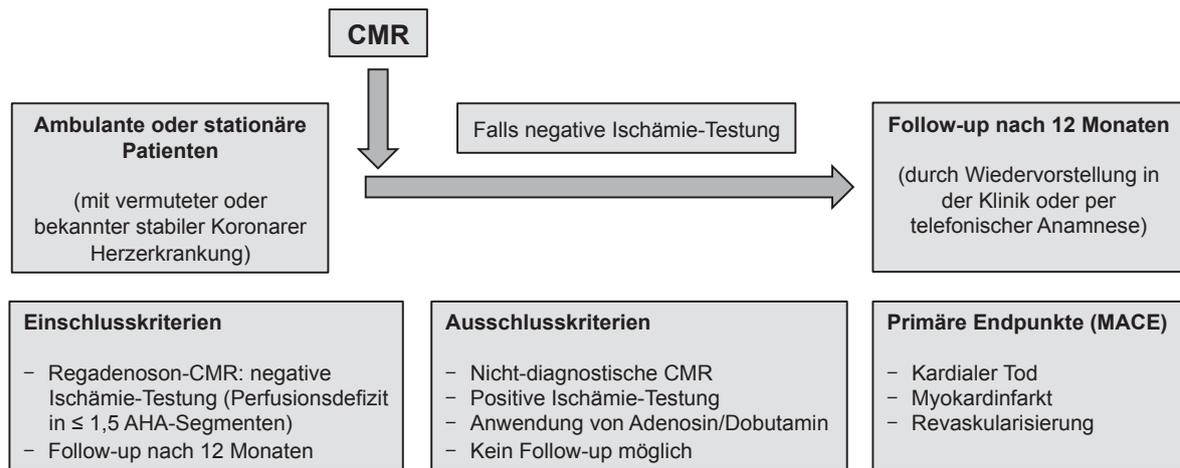


Abb. 1: Studiendesign. Schematische Darstellung des Studienaufbaus mit den Ein- und Ausschlusskriterien sowie den Studienendpunkten. Die Studienpopulation ($n = 523$) setzte sich aus Patienten mit vermuteter ($n = 253$) und Patienten mit bekannter stabiler koronarer Herzerkrankung ($n = 270$) zusammen, welche eine Ischämietestung mittels CMR unter Verwendung von Regadenoson erhielten. Im Falle eines negativen Ischämienachweises wurden diese Patienten bezüglich des Auftretens von MACE nachverfolgt. CMR: kardiale Magnetresonanztomographie; AHA: American Heart Association; MACE: major adverse cardiac events.

2.4 CMR-Untersuchungsprotokoll

Die im Funktionsbereich CMR der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführte myokardiale Diagnostik erfolgte mit einem Achieva 1.5T MR-System (Philips *Healthcare, Best, Netherlands*) mit einer 32 Kanal-Phasenspule gemäß den Standardempfehlungen.

Ein dafür ausgebildeter technischer Assistent führte zusammen mit einem erfahrenen Kardiologen die Vorbereitungen und die CMR-Untersuchungen anhand eines standardisierten Protokolls durch. Zur Vorbereitung der Perfusions-CMR unter Hyperämie gehörten das Ausstatten des Patienten mit einer Blutdruckmanschette, das Anlegen eines EKGs sowie das Legen eines intravenösen Zugangs.

Während der gesamten Untersuchungsdauer (circa 35 – 40 Minuten) wurde die Herzfrequenz aufgezeichnet und der Blutdruck in Ruhe sowie unter Belastung erfasst. Darüber hinaus wurden eventuelle Beschwerden der Patienten notiert (Kramer et al., 2013, Nagel et al., 2007).

Unter der Leitung eines zertifizierten Arztes mit ESC-Akkreditierung erfolgte die Auswertung und Befundung der CMR-Untersuchungsergebnisse von zwei unabhängigen Ärzten, um eine *inter-observer* Variabilität zu minimieren. Diese Befunde dienten als Grundlage für die Informationsgewinnung und Datenanalyse der vorliegenden Arbeit.

2.4.1 Kardiale Funktionsdiagnostik

Die Struktur und Funktion des Herzens wurden mit Hilfe einer balancierten SSFP-Pulssequenz (*Cine Imaging*) akquiriert (Repetitionszeit (TR)/ Echozeit (TE) = *shortest*, Flipwinkel (FA) = 60°, *reconstructed voxel size* = 1.46 · 1.45 · 8 mm³, endexpiratorisch atemanhaltend). Das gesamte Herz wurde durch eine Kombination aus Schnittbildern der kurzen Achse (von der Basis bis zum Apex, 12 – 15 Schichten) und der Längsachse (im Zwei-, Drei- und Vier-Kammerblick) mit diesen *Cine*-Sequenzaufnahmen dargestellt (Hussain et al., 2012). Es folgte die quantitative Analyse der Morphologie des rechten und linken Herzens und der großen Gefäße (Aorta und Pulmonalarterien) sowie die Berechnung der ventrikulären Parameter mithilfe einer Software (Philips *Medical Systems Extended MK Work Space*, Version 2.6.3.5). Durch manuelle Verfolgung der End-Diastole sowie der End-Systole wurden die enddiastolischen und endsystolischen Volumina bestimmt.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde mit folgender Formel berechnet:

$$LVEF = \frac{EDV - ESV}{EDV} \cdot 100 \%$$

Die Einteilung erfolgte nach den aktuellen Empfehlungen der *American Society of Echocardiography* (ASE) in $\geq 55\%$ (normale Pumpfunktion), 45 – 54 % (leichtgradig eingeschränkte Pumpfunktion), 30 – 44 % (mittelgradig eingeschränkte Pumpfunktion) und $< 30\%$ (schwergradig eingeschränkte Pumpfunktion) (Lang et al., 2015).

2.4.2 Ischämiediagnostik

Die kontrastmittelgestützte Perfusionsuntersuchung wurde mit dem Ziel, die Perfusionsreserve der Koronararterien zu bestimmen und die hämodynamische Relevanz einer Koronarstenose zu erkennen, durchgeführt.

Zur Erzeugung einer Hyperämie mit anschließender Messung des myokardialen Blutflusses unter dieser Bedingung wurde der pharmakologische Stressor Regadenoson (Rapiscan®, 0,4 mg, GE Healthcare) verwendet. Anhand einer EKG-Kontrolle wurde die Herzfrequenz kontinuierlich erfasst und der Blutdruck wurde während des Untersuchungsablaufs mehrmals aufgezeichnet. Als Pulssequenz wurde eine *saturation recovery gradient echo pulse sequence* mit *SSFP readout* verwendet (TR/TE = *shortest*, FA = 50°, *reconstructed voxel size* = 1.41 · 1.41 · 10 mm³, 3 Schichten).

Nachdem Übersichts-Bildaufnahmen zur individuellen Planung des Patienten akquiriert wurden, erfolgte die Bolus-Gabe von Regadenoson über einen peripheren Venenzugang. Bei maximaler Vasodilatation wurde ein Drittel der Gesamtdosis des Kontrastmittels (Gadoteridol, *ProHance*®, *Bracco Imaging*, Gesamtdosis = 0,2 mmol/kgKG) verabreicht. Während der Kontrastmittelpassage erfolgte die Bildgebung der Hyperämie-Perfusions-Untersuchung, wobei Schnittbilder der kurzen Achse für die basale, midventrikuläre und apikale Ebene des linken Ventrikels für 50 – 70 aufeinanderfolgende Herzschläge generiert wurden. 8 – 15 Minuten nach der Bildaufnahme unter Regadenoson-Stimulation wurden Aufnahmen der Perfusion in Ruhe durchgeführt. Dazu wurde das zweite Drittel der Gesamt-Kontrastmittel-Dosis injiziert (Freed et al., 2013, Kramer et al., 2013, Hussain et al., 2012). Die Daten der Perfusionsuntersuchung unter Hyperämie und in Ruhe wurden in hämodynamisch signifikant, nicht signifikant oder kein Perfusionsdefekt eingeteilt (Nagel et al., 2019, Hussain et al., 2012). Dabei wurde die Menge und die Geschwindigkeit der Anflutung des Kontrastmittels visuell analysiert, indem hypoperfundierte Bereiche (signalarm, dunkel) von normalperfundierten Arealen (signalstärker, hellere oder frühere Anfärbung) abgegrenzt wurden (Nagel et al., 2007).

Die Identifizierung einer myokardialen Ischämie erfolgte anhand der gängigen Kriterien für die visuelle Bildinterpretation (Schulz-Menger et al., 2013). Eine gestörte Perfusion wurde als signifikant klassifiziert, wenn das Defizit in $\geq 1,5$ kardialen Segmenten des 17-Segment-Modells der AHA auftrat (Vincenti et al., 2017).

Die nachfolgenden Bilder zeigen beispielhaft, wie sich ein positiver (Abbildung 2) beziehungsweise negativer (Abbildung 3) myokardialer Ischämienachweis in der CMR bei der Perfusions-Diagnostik darstellt.

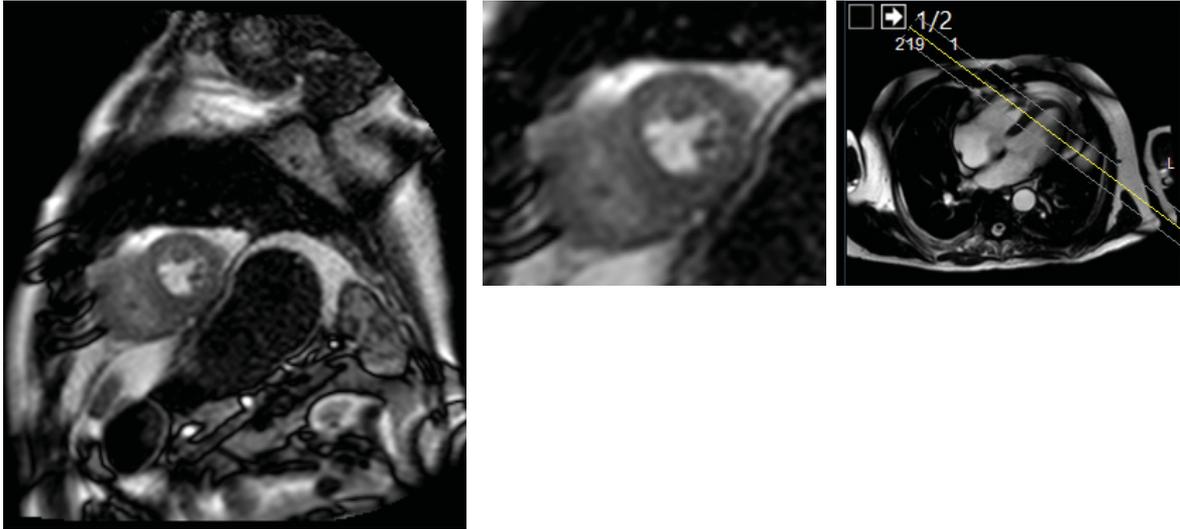


Abb. 2: Beispiel für einen negativen Ischämienachweis. Die Abbildung zeigt ein Bild der Cine-Aufnahmen während der kontrastmittelgestützten Perfusions-CMR unter Regadenoson-Stimulation. Auf der linken Seite ist die vollständige Aufnahme der midventrikulären kurzen Achse des Herzens dargestellt. Mittig dargestellt ist ein vergrößerter Ausschnitt des linken Bildes. Dieser zeigt den linken Ventrikel in der kurzen Achse. Das Myokard weist eine homogene Perfusion auf. Rechts ist der Transversalschnitt des Thorax abgebildet, welcher den Vierkammerblick des Herzens zeigt. Dieser dient zur Planung der kurzen Achse (gelbe und weiße Linien) (Maier et al., 2003). Es handelt sich hierbei um die Aufnahme eines 82-jährigen Patienten. Der Untersuchungsbefund ergab unter adäquater Regadenoson-Stimulation keinen Hinweis auf eine relevante Ischämie.

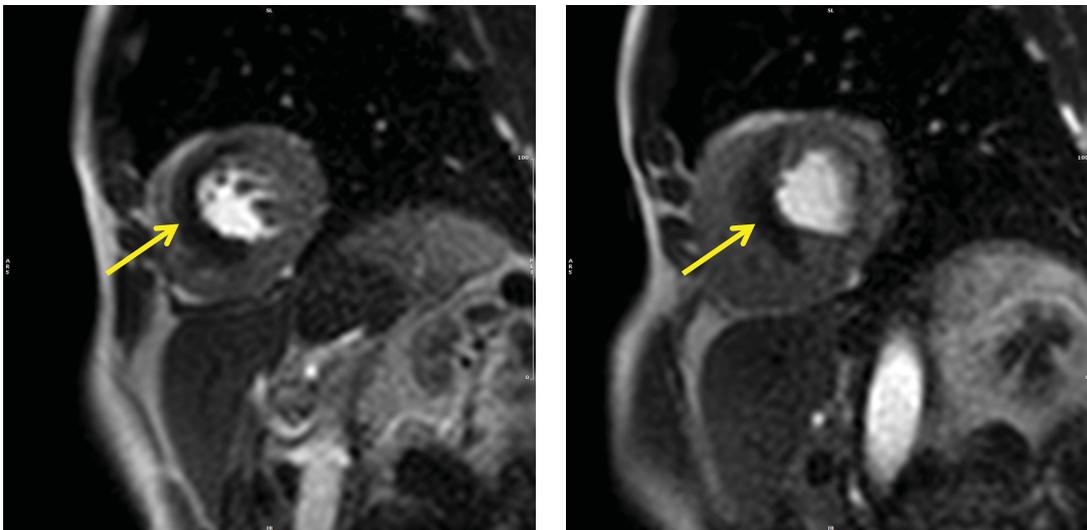


Abb. 3: Beispiel für einen positiven Ischämienachweis. Die Abbildung zeigt zwei Bilder der Cine-Aufnahmen während der kontrastmittelgestützten Perfusions-CMR unter Regadenoson-Stimulation. Es sind Aufnahmen der apikalen kurzen Achse des Herzens unter Hyperämie dargestellt. Die gelben Pfeile weisen auf das hypoperfundierte Ischämieareal hin, was sich dunkler als der restliche Herzmuskel darstellt. Es handelt sich hier um die Aufnahmen eines 81-jährigen Patienten mit einer bekannten 3-Gefäß-KHK. Die Untersuchung ergab den Nachweis eines hämodynamisch relevanten transmuralen Perfusionsdefizites basal bis midventrikulär antero-/inferoseptal sowie apikal anterior und septal, was den Segmenten 2, 3, 8, 9, 13 und 14 des 17-Segment-Modells der AHA entspricht.

2.4.3 Vitalitätsdiagnostik

Zusätzlich zur Ischämiediagnostik wurden Spätaufnahmen zur Detektion einer verzögerten Kontrastmittelaufnahme (auch „*Late Enhancement*“ bezeichnet) angefertigt. Diese dienen unter anderem dem Vitalitätsnachweis des Herzmuskelgewebes bei Patienten, die sich im Zustand nach (Z.n.) einem akuten oder chronischen Myokardinfarkt befinden (Universitätsklinikum Düsseldorf, 2020).

Die Akquirierung der Bilder erfolgte 15 Minuten nach Gabe des letzten Kontrastmittel-Anteils zur Komplettierung der Gesamtdosis. Hierfür wurde eine 3D *gradient spoiled turbo fast-field echo* Pulssequenz mit einem 180° *inversion pre-pulse* verwendet (TR/TE = *shortest*, FA = 15° , *reconstructed voxel size* = $1.52 \cdot 1.52 \cdot 15 \text{ mm}^3$, enddiastolisch, endexpiratorisch atemanhaltend). Die anatomische Orientierung wurde von den SSFP Bildern adaptiert.

Eine myokardiale Narbe wurde durch das Vorhandensein eines *Late-Gadolinium-Enhancement* (LGE) detektiert, welches sich als visuell sichtbare Signalverstärkung aufgrund einer vermehrten Kontrastmittelanreicherung in geschädigten Myokardbereichen zeigte.

Zusätzlich wurde die Ausdehnung des abgelaufenen Myokardinfarktes anhand des Umfangs der Narbe (transmural versus subendokardial) bestimmt (Schulz-Menger et al., 2013, Nagel et al., 2007). Die Beschreibung der Lokalisation des LGEs erfolgte nach dem 17-Segment-Modell der AHA (Cerqueira et al., 2002).

2.4.4 Das 17-Segment-Modell der AHA

Die Lokalisation des Perfusionsdefizits sowie auch des LGEs wurden auf Basis des in Abbildung 4 dargestellten 17-Segment Modells der AHA gekennzeichnet (Cerqueira et al., 2002). Dieses Modell beschreibt standardisierte Konsensempfehlungen für die verschiedenen kardialen Bildgebungsmodalitäten und bezieht anatomische Landmarken sowie die arterielle Versorgung des Herzens mit ein. Die kardiale Bildgebung orientiert sich an der Längsachse des linken Ventrikels, welche durch den Apex und die Mitte der Mitralklappen-Ebene verläuft. Im 90°-Winkel dazu werden bestimmte Ebenen zur Darstellung des Herzens ausgewählt und als vertikale und horizontale lange Achse sowie als kurze Achse bezeichnet. Senkrecht zur Längsachse wird der linke Ventrikel gedrittelt. Dies erzeugt drei zirkuläre Schnitte der kurzen Achse, die basale, midventrikuläre und apikale Schicht. Die Segmentierung erfolgt dann sowohl in Bezug auf die Längsachsen als auch auf die 360°-Umfangspositionen auf den Kurzachsenansichten. Es ergeben sich 17 Segmente des linken Ventrikels, die wie auf einer Zielscheibe angeordnet sind. Die Segmente 1 bis 6 repräsentieren die basale Schicht, die Segmente 7 bis 12 die midventrikuläre und die Segmente 13 bis 16 die apikale Schicht. Da sich das Herz in Richtung der Spitze verjüngt und dort nur noch Muskulatur und kein Ventrikel-Hohlraum mehr vorhanden ist, wird die Ventrikelspitze als Segment 17 definiert und Apex genannt (Cerqueira et al., 2002).

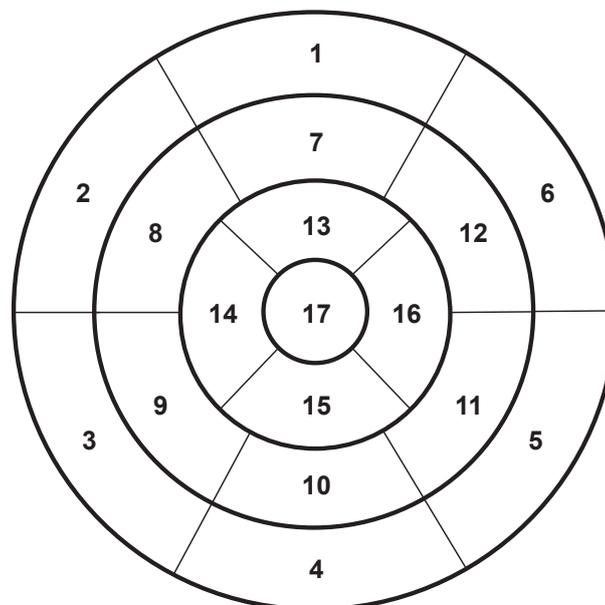


Abb. 4: 17-Segment-Modell der AHA. Darstellung der Segmentierung des linken Ventrikelmyokards nach dem Modell der AHA; AHA: American Heart Association.

2.5 Erfassung der Baseline-Patientencharakteristika

Neben den CMR-Befunden wurden die jeweils zugehörigen Arztbriefe der Patienten analysiert. Die daraus extrahierten relevanten Informationen wurden in einzelne Bereiche gegliedert und in eine Excel-Übersichtstabelle übertragen.

Die Kodierung erfolgte nach dem Schema:

- Männlich = 1
- Weiblich = 0
- Alter = numerisch
- BMI = numerisch
- Aufführung einer bestimmten Diagnose im Arztbrief = 1
- Keine Information über eine bestimmte Diagnose im Arztbrief = 0

Die erhobenen demographischen Parameter setzen sich aus Geschlecht, Alter und BMI (aus Größe und Gewicht ermittelt) zusammen. Es wurden diagnostizierte, das kardiovaskuläre System betreffende Grunderkrankungen, bereits durchgeführte therapeutische Verfahren zur kardialen Revaskularisierung, die kardiale Anamnese (Angina-pectoris-Beschwerden, Dyspnoe, Palpitationen, Schwindel) sowie das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren dokumentiert. Zu letzteren wurden die folgenden Faktoren gezählt: arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Dyslipoproteinämie und Diabetes mellitus. Das Vorliegen einer familiären Disposition wurde nicht mitaufgenommen, da diese Information nicht gleichförmig in allen Arztbriefen vermerkt wurde.

2.6 Follow-up

Nach erfolgter Regadenoson-Perfusions-CMR wurden die Patienten hinsichtlich des Auftretens der Studienendpunkte nachverfolgt. Dazu wurde zunächst mit Hilfe des Krankenhaus-Informationssystems (KIS) medico® kontrolliert, ob sich die Patienten 12 Monate nach stattgefundener CMR-Untersuchung erneut im Universitätsklinikum Düsseldorf vorstellten (das allgemeine Procedere nach erfolgter Ischämiediagnostik sah eine ambulante Verlaufskontrolle nach einem Jahr in der Klinik für Kardiologie vor). Wurde der Termin wahrgenommen, erfolgte eine Auswertung des Arztbriefes des ambulanten Aufenthaltes hinsichtlich der definierten Studienendpunkte. Wurde der Kontrolltermin nicht wahrgenommen, wurden zwei unterschiedliche Strategien zur Nachverfolgung umgesetzt. Befand sich der Patient in stationärer Behandlung, erfolgte eine Auswertung des stationären Arztbriefes.

Patienten, die sich nicht erneut im Universitätsklinikum Düsseldorf vorstellten, wurden telefonisch bezüglich des Auftretens der Endpunkte anamnestiziert. Dies erfolgte mittels eines standardisierten Protokolls. Nach einer sachgemäßen Vorstellung und Erläuterung des Grundes für die Kontaktaufnahme wurde Bezug auf die CMR-Untersuchung genommen und erfragt, ob seit dieser Untersuchung kardiale Beschwerden (Angina pectoris, Dyspnoe) aufgetreten waren. War dies der Fall, wurde erkundet, ob eine klinische Vorstellung in einem anderen Krankenhaus als dem Universitätsklinikum Düsseldorf erfolgte und ob es im Zuge dessen zu interventionellen Maßnahmen in Form einer Revaskularisierung gekommen war. Zudem wurde erfragt, ob es innerhalb eines Jahres nach der CMR-Untersuchung zu schwerwiegenden Ereignissen wie dem Auftreten eines Myokardinfarktes oder dem kardialen Tod gekommen war.

2.7 Statistische Analyse

Alle Daten wurden in quantitativer (numerischer) Form erfasst. Die Auswertung der erhobenen Parameter und die statistische Analyse der Daten erfolgte mittels Microsoft® Excel® 2011, der Statistiksoftware IBM® SPSS® Statistics 25.0 und der integrierten Entwicklungsumgebung PyCharm Community 2020.2.1 (Programmiersprache Python 3.8.0 unter Zuhilfenahme des SciPy *Open Source* Software-Ökosystems, verwendete Pakete: pandas, SciPy library, Matplotlib). Hiermit erfolgte auch eine Überprüfung der manuellen Eingabe der in die Excel-Übersichtstabelle eingetragenen Daten.

Die kontinuierlichen Daten wie zum Beispiel das Alter wurden mit dem Mittelwert und der Standardabweichung beschrieben. Für die kategorischen Daten wie zum Beispiel die Vorerkrankungen und Risikofaktoren wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben.

Für die statistische Analyse der Grundcharakteristika des Patientenkollektivs erfolgte eine Einteilung in Subgruppen anhand der Studienendpunkte (Patienten ohne MACE und MACE-Fälle). Um die unterschiedlichen Gruppen miteinander zu vergleichen, wurden die kontinuierlichen Daten mit dem Student's t-Test für unverbundene Stichproben analysiert. Mit diesem Test kann untersucht werden, wie sich die Mittelwerte zweier Gruppen zueinander verhalten.

Die kategorischen Daten wurden mit dem exakten Fisher's t-Test analysiert, welcher prüft ob zwei dichotome Variablen unabhängig voneinander sind und zudem keine Voraussetzungen an die Größe der Stichprobe stellt.

P-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

Das kumulative ereignisfreie Überleben der Patienten nach erfolgter CMR-Untersuchung wurde mit einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Die Wirksamkeit von Regadenoson wurde erfasst, indem die Mittelwerte der Herzfrequenz und des Blutdrucks in Ruhe sowie unter Hyperämie verglichen wurden. Dafür wurde der gepaarte Student's t-Test für verbundene Stichproben verwendet. Dieser untersucht Daten, die zweimal am gleichen Patienten erhoben worden sind im Hinblick darauf ob die Mittelwerte der Messungen verschieden sind. Zur besseren Übersicht wurden die jeweiligen Minimalwerte, die unteren Quartile, die Mediane, die oberen Quartile sowie die Maximalwerte dieser Effizienzdaten berechnet und mit einem Box-Plot-Diagramm dargestellt.

3 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit dargestellt. Zunächst wird ein Überblick über die Befunde der Perfusions-CMR-Untersuchungen mit Regadenoson und die Resultate der Patientennachverfolgung gegeben und anschließend werden die Daten der Patientenauswertung bezüglich der klinischen Grundcharakteristika vorgestellt.

3.1 Analyse der Regadenoson-CMR und des Follow-up

Wie in Abbildung 5 graphisch dargestellt, erhielten im Zeitraum von Mai 2015 bis einschließlich Januar 2017 in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf insgesamt 729 Patienten eine myokardiale Ischämie-Testung mittels CMR und dem Hyperämikum Regadenoson.

Bei 15 (2 %) Patienten wurde die Untersuchung abgebrochen, sodass keine vollständigen Befunde für die Auswertung vorlagen. Bei 3 (0,4 %) dieser Patienten kam es zu einem Regadenoson-bedingten Abbruch. Die CMR-Untersuchung bei den anderen 12 (1,6 %) Patienten wurde aufgrund von Ursachen wie Klaustrophobie (n = 4), Patientenwunsch (n = 2), Artefakt-Überlagerung (n = 2), zu niedriger Ausgangs-Blutdruckwert (n = 1), Rückenschmerzen (n = 1) oder ohne Angabe eines Grundes (n = 2) vorzeitig beendet.

Es verblieben 714 Patienten, welche eine vollständige Perfusions-CMR mit Regadenoson erhielten. Diese Patienten gliederten sich nach Auswertung der Untersuchungsbefunde in folgende Gruppen: 141 (20 %) Patienten zeigten einen positiven Ischämienachweis und bei 573 (80 %) wurde eine negative Ischämie-Testung ohne den Hinweis auf ein relevantes Perfusionsdefizit verzeichnet. Die Patienten mit positiver Ischämie-Testung wurden nicht in das Studienkollektiv eingeschlossen.

Die mindestens 12 Monate nach der betrachteten CMR-Untersuchung durchgeführte *Follow-up*-Analyse über das KIS zeigte, dass sich von den Patienten mit negativem Ischämienachweis 233 (41 %) in einer Zeitspanne von 2 – 36 Monaten nach der betrachteten CMR-Untersuchung erneut ambulant oder stationär im Universitätsklinikum Düsseldorf vorstellten.

Die 340 (59 %) Patienten, die nicht innerhalb eines Jahres nach der CMR-Untersuchung zu Kontrolluntersuchungen oder aufgrund von Beschwerden erschienen, wurden telefonisch verlaufskontrolliert.

Hier waren bei 50 (9 %) Patienten die Kontaktinformationen unvollständig (keine Telefonnummer im System hinterlegt oder kein Anschluss unter der angegebenen Nummer), sodass eine Nachverfolgung bezüglich des Auftretens der Studienendpunkte nicht möglich war. Diese Patienten wurden aus der Studienpopulation ausgeschlossen.

Die restlichen 290 (50 %) Patienten mit negativem Ischämienachweis wurden in einem Zeitraum von mindestens 12 bis maximal 36 Monate nach der CMR-Untersuchung telefonisch erreicht.

Unter Ausschluss der Patienten ohne komplettes *Follow-up* verblieb somit ein Kollektiv von 523 Patienten, welches für die Datenanalyse und Überprüfung der Hypothese herangezogen wurde.

Im Zeitraum von 12 Monaten nach der CMR-Untersuchung traten bei 7 (1,3 %) dieser Patienten MACE ein. Daraus resultiert für die Ischämietestung ein mit der unten aufgeführten Formel ermittelter negativer prädiktiver Wert von 0,987 welcher angibt wie viele Patienten, bei denen eine Ischämie mittels der Regadenoson-CMR nicht festgestellt wurde, auch tatsächlich kein hämodynamisch relevantes Perfusionsdefizit aufweisen.

Negativer Vorhersagewert

$$\begin{aligned} &= \frac{\text{Anzahl der richtig Negativen}}{(\text{Anzahl der richtig Negativen} + \text{Anzahl der falsch Negativen})} \\ &= \frac{516}{(516 + 7)} = \frac{516}{523} \sim 0,987 \end{aligned}$$

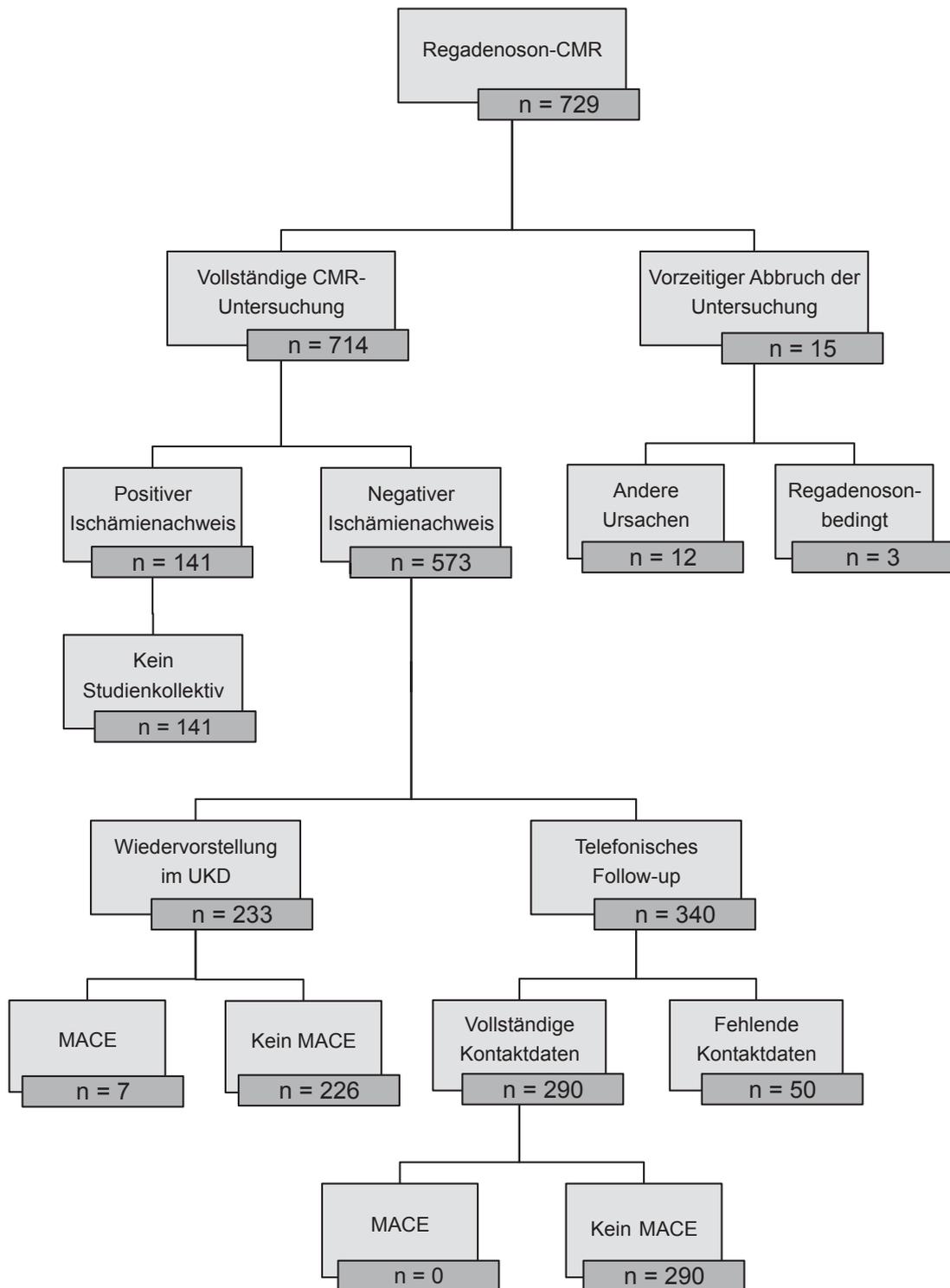


Abb. 5: Flussdiagramm der Patientenauswertung. Übersicht über die Ergebnisse der im Studienzeitraum durchgeführten Perfusions-CMR-Untersuchungen mit Regadenoson hinsichtlich eines Ischämienachweises und Visualisierung der Nachverfolgung der Patienten unter Angabe der MACE-Fälle aller eingeschlossener Patienten (n = 523). CMR: kardiale Magnetresonanztomographie; UKD: Universitätsklinikum Düsseldorf; MACE: major adverse cardiac events.

3.2 Klinische Patientencharakteristika

Nachfolgend sind die Charakteristika des Patientenkollektivs aufgeführt. Die Studienpopulation (n = 523) wurde in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe setzt sich aus den Patienten zusammen, bei denen keine Studienendpunkte aufgetreten sind (n = 516). Die andere Gruppe wird von den Patienten mit MACE (n = 7) repräsentiert. Des Weiteren werden in diesem Abschnitt die Charakteristika der Patienten aufgeführt, die der Nachbeobachtung verloren gegangen sind (n = 50), da es keine Möglichkeit des telefonischen Kontaktes gab.

3.2.1 Klinische Charakteristika der Patienten ohne MACE

Der Abschnitt fasst die klinischen Charakteristika der Gruppe der Patienten, bei denen keine Studienendpunkte aufgetreten sind (n = 516) zusammen. Die Informationen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Demographische Daten

Das durchschnittliche Patientenalter betrug $66,7 \pm 14,5$ Jahre mit einer Altersspanne von 20 – 95 Jahren. Dieses Patientenkollektiv setzte sich aus 339 männlichen (65 %) und 177 weiblichen (35 %) Patienten zusammen. Der aus dem Gewicht und der Größe errechnete BMI betrug gemittelt $25,6 \pm 5,0$ kg/m².

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Im Durchschnitt wiesen die Patienten $1,35 \pm 1,03$ kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Bei 334 (65 %) der Patienten bestand die Diagnose einer arteriellen Hypertonie. 89 (17 %) der Patienten gaben einen zum Untersuchungszeitpunkt bestehenden oder Ex-Nikotinabusus an. Bei 209 (40 %) Patienten war eine Dyslipoproteinämie vermerkt und 64 (12 %) hatten einen diagnostizierten Diabetes mellitus.

Vorerkrankungen

Von den 516 Patienten hatten 264 (51 %) eine bekannte KHK. Davon hatten 48 (9 %) eine Ein-Gefäß-Erkrankung, 52 (10 %) eine Zwei-Gefäß-Erkrankung und 153 (30 %) eine Drei-Gefäß-Erkrankung. Bei 11 Patienten (2 %) war nicht vermerkt worden, um welche Form der KHK es sich handelte.

84 (16 %) der Patienten zeigten einen Z.n. Myokardinfarkt.

Bei 48 Patienten (9 %) war eine chronische Niereninsuffizienz diagnostiziert worden, darunter war jedoch kein Patient mit einer GFR unter 30 ml/min. 2 (0,4 %) dieser Patienten befanden sich im Stadium I der chronischen Nierenerkrankung (chronic kidney disease CKD), 15 (3 %) im Stadium II und 28 (5 %) im Stadium III. Bei 3 Patienten fehlte die Angabe bezüglich des CKD-Stadiums.

Ein Herzklappen-Vitium lag bei 194 (38 %) Patienten vor.

Bei 138 (26 %) war eine hypertensive Herzerkrankung diagnostiziert worden, bei 41 (8%) eine Kardiomyopathie.

95 (18 %) Patienten hatten ein vorbekanntes Vorhofflimmern und 35 (7 %) einen bestehenden Links- beziehungsweise Rechtsschenkelblock. Bei 19 (4 %) Patienten bestand ein AV-Block I°, bei einem (0,1 %) Patienten ein AV-Block III°, welcher mit einem Schrittmacher therapiert wurde.

Der Anteil der Patienten, die an einer COPD litten, betrug 8 % (n = 40). Davon waren 3 (0,5 %) Patienten dem Stadium I der *Global Initiative for Chronic Lung Disease* (GOLD) zugeteilt worden, 12 (2 %) Patienten GOLD II, 4 (0,7 %) Patienten GOLD III und bei 21 (4 %) Patienten gab es bezüglich des GOLD-Stadiums keine Angabe.

Kardiale Vor-Interventionen

Bei 234 Patienten (45 %) wurden bereits kardiale Interventionen durchgeführt. Diese erfolgte in Form einer Revaskularisierung mittels einer PCI mit oder ohne Stentimplantation (n = 181, 35 %) oder in Form einer Bypass-Operation (n = 53, 10 %).

Kardiale Anamnese

In der Anamnese vor CMR-Untersuchung gaben 174 (34 %) Patienten an, Angina-Pectoris-Beschwerden zu verspüren. Davon erfüllten 18 (3 %) Patienten die Kriterien der CCS-Klasse I, 46 (9 %) der CCS-Klasse II, im Stadium III nach der CCS-Klassifikation befanden sich 27 (5 %) Patienten und im Stadium IV 20 (4 %). Bei 62 (12 %) wurden die Angina-Pectoris-Beschwerden nicht näher klassifiziert.

Dyspnoe wurde von 302 (59 %) bejaht. Hierbei wurde die Symptomschwere nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) eingeteilt. Es befanden sich 93 (18 %) der Patienten im NYHA-Stadium I, 136 (26 %) im NYHA-Stadium II, 67 (13 %) im NYHA-Stadium III und 6 (1 %) im NYHA-Stadium IV.

49 (9 %) der Patienten gaben Schwindel an und 38 (7 %) beschrieben gelegentliche Palpitationen.

Herzfunktions-Parameter

Die kardiale Ejektionsfraktion betrug bei 88 % der Patienten (n = 453) über 55 %. 42 Patienten wiesen einen Wert zwischen 45 – 54 % auf und 18 Patienten hatten eine Ejektionsfraktion von 30 – 44 %. Bei 3 Patienten (1 %) betrug diese < 30 %.

In der durchgeführten CMR-Untersuchung zeigten 26 % der Patienten (n = 133) ein Perfusionsdefizit, welches entweder in $\leq 1,5$ kardialen Segmenten vorlag oder im Bereich einer Narbe lokalisiert war und somit als nicht ischämierrelevant eingestuft wurde.

145 (28 %) Patienten wiesen ein LGE und somit eine myokardiale Narbe auf.

Das Vorhandensein einer Mikroangiopathie wurde bei 59 (11 %) der Patienten beschrieben.

3.2.2 Klinische Charakteristika der Patienten mit MACE

Im Folgenden werden die klinischen Patientencharakteristika der Gruppe der Patienten, bei denen MACE auftraten (n = 7), beschrieben. Diese Informationen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Demographische Daten

Alle MACE-Patienten waren männlich und mit einer Altersspanne von 61 – 81 Jahren im Durchschnitt $67,6 \pm 7,7$ Jahre alt. Der BMI lag im Mittel bei $28,7 \pm 3,9$ kg/m².

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Von den 7 Patienten hatten 6 (86 %) eine arterielle Hypertonie. Bei 5 Patienten (71 %) bestand ein Nikotinabusus. Eine Dyslipoproteinämie war bei 2 Patienten (29 %) verzeichnet und bei wiederum 2 Patienten (29 %) war ein Diabetes mellitus diagnostiziert worden. Die Durchschnittsrate der kardiovaskulären Risikofaktoren betrug unter den MACE-Fällen $2,14 \pm 1,07$.

Vorerkrankungen

6 Patienten (86 %) hatten eine KHK, von denen 4 (57 %) eine Drei-Gefäß-Erkrankung und 2 (29 %) eine Zwei-Gefäß-Erkrankung aufwiesen.

3 (43 %) Patienten hatten vor dem Zeitpunkt der CMR-Untersuchung bereits einen Myokardinfarkt erlitten.

Eine chronische Niereninsuffizienz im CDK-Stadium III war bei einem (14 %) Patienten angegeben worden.

Als weitere Nebendiagnosen waren bei 2 (29 %) Patienten ein Herzklappen-Vitium, bei 2 (29 %) Patienten eine hypertensive Herzerkrankung und bei einem (14 %) Patienten eine Kardiomyopathie verzeichnet worden.

An Herzrhythmusstörungen in Form eines Vorhofflimmers litten 2 (29 %) der Patienten und bei einem (14 %) Patienten bestand ein Linksschenkelblock.

Bei einem (14 %) Patienten war eine COPD im Stadium GOLD II angegeben worden.

Kardiale Vor-Interventionen

Unter den MACE-Patienten befanden sich insgesamt 6 (86 %), bei denen im Vorfeld eine kardiale Intervention durchgeführt worden war. Hierbei erfolgte bei 5 (71 %) Patienten eine PCI und bei einem (14 %) Patienten eine Bypass-Operation.

Kardiale Anamnese

Zum Zeitpunkt der CMR-Untersuchung gaben 3 (43 %) der Patienten an, unter Angina-Pectoris zu leiden, ein (14 %) Patient erfüllte die Kriterien des CCS-Stadiums I und 2 (29 %) Patienten befanden sich im CCS-Stadium II.

6 (86 %) Patienten gaben Dyspnoe-Beschwerden an. Dabei befand sich ein (14 %) Patient im NYHA-Stadium I, 3 (43 %) Patienten im NYHA-Stadium II und jeweils ein (14 %) Patient im Stadium III beziehungsweise im Stadium IV.

Schwindel oder Palpitationen waren von allen Patienten verneint worden.

Herzfunktions-Parameter

Bei 4 (57 %) Patienten lag die kardiale Ejektionsfraktion mit $\geq 55\%$ im Normalbereich. Bei jeweils einem (14 %) Patienten betrug diese zwischen 45-54 %, 44-30 % beziehungsweise unter 30 %.

Den Hinweis auf ein nicht-ischämierrelevantes Perfusionsdefizit, da es im Bereich einer Narbe lag, gab es bei einem (14%) Patienten.

Ein LGE beziehungsweise eine myokardiale Narbe bestand bei 2 (29 %) der Patienten.

	Patienten ohne MACE (n=516)	MACE-Fälle (n=7)	p-Werte
Demographische Daten			
Alter, Ø ± SD	66,7 ± 14,5	67,7 ± 7,7	0,780
Männlich, n (%)	339 (65)	7 (100)	0,101
BMI, Ø ± SD	25,6 ± 5,0	28,7 ± 3,9	0,079
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie, n (%)	334 (65)	6 (86)	0,430
Nikotinabusus, n (%)	89 (17)	5 (71)	0,003
Dyslipoproteinämie, n (%)	209 (40)	2 (29)	0,707
Diabetes mellitus, n (%)	64 (12)	2 (29)	0,217
CVRF, Ø ± SD	1,36 ± 1,03	2,14 ± 1,07	0,097
Vorerkrankungen			
Bekannte KHK, n (%)	264 (51)	6 (86)	0,124
3-Gefäß-KHK, n (%)	153 (30)	4 (57)	0,206
Z.n. Myokardinfarkt, n (%)	84 (16)	3 (43)	0,094
NI (GFR 30-60 ml/min), n (%)	28 (5)	1 (14)	0,331
Herzklappen-Vitium, n (%)	194 (38)	2 (29)	0,717
HHK, n (%)	136 (26)	2 (29)	1,000
CM, n (%)	41 (8)	1 (14)	0,445
VHF, n (%)	95 (18)	2 (29)	0,619
LSB/RSB, n (%)	35 (7)	1 (14)	0,395
AV-Block I°, n (%)	19 (4)	0 (0)	1,000
COPD, n (%)	40 (8)	1 (14)	0,437
Kardiale Vor-Interventionen/OPs			
PCI/Stent, n (%)	181 (35)	5 (71)	0,103
AC(V)B, n (%)	53 (10)	1 (14)	0,536
Kardiale Anamnese			
Angina Pectoris, n (%)	174 (34)	3 (43)	0,693
Dyspnoe, n (%)	302 (59)	6 (86)	0,249
Schwindel/Synkope, n (%)	49 (9)	0 (0)	1,000
Palpitationen, n (%)	38 (7)	0 (0)	1,000
Herzfunktions-Parameter			
EF ≥ 55 %, n (%)	453 (88)	4 (57)	0,046
EF 45-54 %, n (%)	42 (8)	1 (14)	0,453
EF 30-44 %, n (%)	18 (2)	1 (14)	0,229
EF < 30 %, n (%)	3 (1)	1 (14)	0,053
Nicht ischämierrelevantes Perfusionsdefizit, n (%)	133 (25)	1 (14)	0,684
Narbe/LGE, n (%)	145 (28)	2 (29)	1,000
Mikroangiopathie, n (%)	59 (11)	0 (0)	1,000

Tabelle 3: Patientencharakteristika des Studienkollektivs. Übersicht über die Charakteristika der Studienpopulation eingeteilt in die Gruppen „Patienten ohne MACE“ und „MACE-Fälle“ mit Angabe der jeweiligen p-Werte. Ø: Mittelwert; SD: Standardabweichung; MACE: major adverse cardiac events; BMI: Body Mass Index; CVRF: kardiovaskuläre Risikofaktoren; KHK: Koronare Herzerkrankung; Z.n.: Zustand nach; NI: Niereninsuffizienz; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HHK: Hypertensive Herzerkrankung; CM: Kardiomyopathie; VHF: Vorhofflimmern; LSB: Linksschenkelblock, RSB: Rechtsschenkelblock; AV-Block: Atrioventrikulärer Block; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; PCI, Perkutane koronare Intervention; AC(V)B: Aorto-Coronarer-(Venen-)Bypass; EF: Ejektionsfraktion; LGE: Late-Gadolinium-Enhancement.

3.2.3 Klinische Charakteristika der nicht-erreichten Patienten

Aufgrund von unvollständigen Kontaktinformationen konnten 50 (9 %) der im Studienzeitraum mittels der Perfusions-CMR untersuchten Patienten nicht verlaufskontrolliert werden. Im Folgenden sind die Charakteristika dieser Patientengruppe aufgeführt und zusammenfassend in Tabelle 4 dargestellt.

Bezüglich der betrachteten Charakteristika unterscheiden sich die Patienten, die nicht verlaufskontrolliert werden konnten, im Vergleich zur Studienpopulation mit Ausnahme von zwei Faktoren nicht signifikant.

Die Gruppe der Patienten ohne Verlaufskontrolle (n = 50) zeigte eine höhere Rate an Patienten mit Nikotinabusus (n = 17, 34 %) und eine geringere Rate an Patienten mit Dyslipoproteinämie (n = 10, 20 %) im Vergleich zur Studienpopulation (n = 523), bei der der Anteil an Patienten mit Nikotinabusus (n = 94, 18 %) geringer und derer an Patienten mit Dyslipoproteinämie (n = 211, 40 %) höher war.

Demographische Daten

Von den Patienten mit *Lost to Follow-up* (n = 50) waren 28 (56 %) männlich und 22 (44 %) weiblich. Mit einer Altersspanne von 20 – 93 Jahren war diese Gruppe im Durchschnitt $64,3 \pm 14,7$ Jahre alt. Der BMI lag im Mittel bei $26,8 \pm 4,5$ kg/m².

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bei 28 (56 %) der Patienten bestand eine arterielle Hypertonie und bei 17 (34 %) Patienten ein Nikotinabusus. Es hatten 10 (20 %) Patienten eine Dyslipoproteinämie und bei 8 (16 %) Patienten war ein Diabetes mellitus diagnostiziert worden. Die Durchschnittsrate der kardiovaskulären Risikofaktoren betrug $1,26 \pm 1,08$.

Vorerkrankungen

Von den 50 Patienten hatten 26 (52 %) eine bekannte KHK, davon 14 (28 %) eine Drei-Gefäß-Erkrankung, 6 (12 %) eine Zwei-Gefäß-Erkrankung, 4 (8 %) eine Ein-Gefäß-Erkrankung und bei 2 (4 %) Patienten wurde die KHK nicht näher klassifiziert. Bei 14 (28 %) Patienten wurde ein Z.n. Myokardinfarkt angegeben.

Als weitere Nebendiagnosen waren bei 2 (4 %) Patienten eine chronische Niereninsuffizienz im CDK-Stadium III, bei 24 (48 %) Patienten ein Herzklappen-Vitium, bei 9 (18 %) Patienten eine hypertensive Herzerkrankung und bei 3 (6 %) Patienten eine Kardiomyopathie verzeichnet worden.

An Herzrhythmusstörungen in Form eines Vorhofflimmers litten 5 (10 %) der Patienten und bei 4 (8 %) bestand ein Rechtsschenkel- beziehungsweise Linksschenkelblock.

Bei 6 (12 %) Patienten war eine COPD diagnostiziert worden, davon bei einem (2 %) Patienten im Stadium GOLD I, bei 2 (4 %) Patienten im Stadium GOLD II und jeweils bei einem (2 %) in Stadium GOLD III beziehungsweise IV. Bei einem (2 %) Patienten gab es keine Angabe bezüglich des Stadiums.

Kardiale Vor-Interventionen

Bei 21 (26 %) der Patienten wurden vor der betrachteten CMR-Untersuchung kardiale Interventionen in Form einer PCI mit oder ohne Stentimplantation durchgeführt. Bei 31 (62 %) der Patienten erfolgten diese in Form einer Bypass-Operation.

Kardiale Anamnese

In der kardialen Anamnese gaben 21 (26 %) der Patienten Angina-Pectoris-Beschwerden an. Dabei erfüllten 2 (4 %) Patienten die Kriterien des CCS-Stadiums I, 9 (18 %) Patienten die des CCS-Stadiums II, 3 (6 %) die des CCS-Stadiums III und 5 (10 %) die des CCS-Stadiums IV.

Unter Dyspnoe litten 31(62 %) der Patienten. Dabei befanden sich 9 (18 %) Patienten im NYHA-Stadium I, 13 (26 %) Patienten im NYHA-Stadium II, 7 (14 %) im NYHA-Stadium III und 2 (4 %) im NYHA-Stadium IV.

Schwindel war von 4 (8 %) Patienten und Palpitationen von 3 (6 %) Patienten angegeben worden.

Herzfunktions-Parameter

Die kardiale Ejektionsfraktion lag bei 44 (88 %) der Patienten mit $\geq 55\%$ im Normalbereich. Bei 4 (8 %) Patienten war diese leichtgradig eingeschränkt und betrug zwischen 45 – 54 % und bei 2 (4 %) Patienten war diese mit Werten zwischen 44 – 30 % mittelgradig eingeschränkt.

Im CMR-Befund gab es bei 9 (18 %) Patienten den Hinweis auf ein nicht-ischämierrelevantes Perfusionsdefizit und bei 12 (24 %) Patienten wurde ein LGE beziehungsweise eine Narbe detektiert.

Eine Mikroangiopathie war bei 4 (8 %) der Patienten verzeichnet worden.

	Komplettes Follow-up (n=523)	Nicht-erreichte Patienten (n=50)	p-Werte
Demographische Daten			
Alter, Ø ± SD	66,7 ± 14,5	64,3 ± 14,7	0,269
Männlich, n (%)	346 (66)	28 (56)	0,163
BMI, Ø ± SD	25,6 ± 5,0	26,8 ± 4,5	0,087
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie, n (%)	340 (65)	28 (56)	0,219
Nikotinabusus, n (%)	94 (18)	17 (34)	0,013
Dyslipoproteinämie, n (%)	211 (40)	10 (20)	0,006
Diabetes mellitus, n (%)	66 (13)	8 (16)	0,507
CVRF, Ø ± SD	1,36 ± 1,03	1,26 ± 1,08	0,536
Vorerkrankungen			
Bekannte KHK, n (%)	270 (51)	26 (52)	1,000
3-Gefäß-KHK, n (%)	157 (30)	14 (28)	0,872
Z.n. Myokardinfarkt, n (%)	87 (17)	14 (28)	0,052
NI (GFR 30-60 ml/min), n (%)	29 (6)	2 (4)	1,000
Herzklappen-Vitium, n (%)	196 (37)	24 (48)	0,171
HHK, n (%)	138 (26)	9 (18)	0,236
CM, n (%)	42 (8)	3 (6)	0,787
VHF, n (%)	97 (18)	5 (10)	0,174
LSB/RSB, n (%)	36 (7)	4 (8)	0,770
AV-Block I°, n (%)	19 (4)	0 (0)	0,243
COPD, n (%)	41 (8)	6 (12)	0,284
Kardiale Vor-Interventionen/OPs			
PCI/Stent, n (%)	186 (36)	13 (71)	0,214
AC(V)B, n (%)	54 (10)	3 (6)	0,460
Kardiale Anamnese			
Angina Pectoris, n (%)	177 (34)	21 (26)	0,276
Dyspnoe, n (%)	308 (59)	31 (62)	0,764
Schwindel/Synkope, n (%)	49 (9)	4 (8)	1,000
Palpitationen, n (%)	38 (7)	3 (6)	1,000
Herzfunktions-Parameter			
EF ≥ 55 %, n (%)	457 (87)	44 (88)	1,000
EF 45-54 %, n (%)	43 (8)	4 (8)	1,000
EF 30-44 %, n (%)	19 (4)	2 (4)	0,704
EF < 30 %, n (%)	4 (1)	0 (0)	1,000
Nicht ischämierrelevantes Perfusionsdefizit, n (%)	132 (25)	9 (18)	0,305
Narbe/LGE, n (%)	147 (28)	12 (24)	0,622
Mikroangiopathie, n (%)	59 (11)	4 (8)	0,638

Tabelle 4: Charakteristika der Patienten Lost to Follow-up. Übersicht über die Charakteristika der nicht-erreichten Patienten gegenüber derer der Studienpopulation, bei der eine vollständige Nachverfolgung möglich war mit Angabe der jeweiligen p-Werte. Ø: Mittelwert; SD: Standardabweichung; MACE: major adverse cardiac events; BMI: Body Mass Index; CVRF: kardiovaskuläre Risikofaktoren; KHK: Koronare Herzerkrankung; Z.n.: Zustand nach; NI: Niereninsuffizienz; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HHK: Hypertensive Herzerkrankung; CM: Kardiomyopathie; VHF: Vorhofflimmern; LSB: Linksschenkelblock, RSB: Rechtsschenkelblock; AV-Block: Atrioventrikulärer Block; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; PCI, Perkutane koronare Intervention; AC(V)B: Aorto-Coronarer-(Venen-)Bypass; EF: Ejektionsfraktion; LGE: Late-Gadolinium-Enhancement.

3.3 Analyse der Studienendpunkte

MACE traten insgesamt bei 7 (1,3 %) der 523 Patienten mit negativem Ischämienachweis im Laufe eines Jahres nach der CMR-Untersuchung auf.

Es gab 2 nicht-tödliche Myokardinfarkte mit nachfolgender Revaskularisierung (Bypass-Operation und PCI mit Stentimplantation) und 2 Myokardinfarkte, die zum Tode führten. Bei einem dieser Patienten musste eine Reanimation durchgeführt werden, die jedoch nicht zum Aufbau eines eigenen Kreislaufs führte. Der andere tödliche verlaufende Infarkt trat in Zusammenhang mit einer akuten kardialen Dekompensation auf, bei der die Implantation eines Extrakorporalen-Life-Support-Systems indiziert war, welche jedoch keine Stabilisierung des Patienten erzielte.

Ein Patient verstarb aufgrund einer kardialen Ursache, die nicht ein Myokardinfarkt war (hochgradiges kombiniertes Aortenklappenitium).

Zudem erfolgten 2 isolierte elektive Revaskularisierungen aufgrund eines neu aufgetretenen ischämierlevanten Perfusionsdefizites in Form einer PCI und bei einem der Patienten zusätzlich mit einer Stentimplantation.

In Tabelle 5 sind die einzelnen MACE-Fälle aufgeführt.

Abbildung 6 gibt einen Überblick über den zeitlichen Verlauf des Auftretens der MACE-Fälle. Nach erfolgter Regadenoson-CMR trat 2 Monate später bei 2 Patienten der Studienendpunkt „kardialer Tod“ ein (in Folge eines Myokardinfarktes beziehungsweise eines Aortenklappenitiums). 5 Monate nach der CMR-Untersuchung erlitt ein Patient einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt und wurde durch eine Bypass-Operation versorgt. Zum Zeitpunkt nach 9 Monaten traten 2 weitere MACE auf, ein Patient verstarb bei einem Myokardinfarkt (kardialer Tod) und bei einem Patienten erfolgte eine elektive kardiale Intervention in Form einer Revaskularisierung mit der Implantation eines Stents. 10 Monate nach der Index-CMR-Untersuchung erlitt ein weiterer Patient einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt infolge dessen bei diesem eine PCI mit Stentimplantation durchgeführt wurde. Nach 11 Monaten nach der Regadenoson-CMR erfolgte bei einem Patienten eine elektive Revaskularisierung in Form einer PCI.

In Abbildung 7 ist das kumulative MACE-freie Überleben der Studienpopulation als Kaplan-Meier-kurve dargestellt.

MACE	Kardialer Tod		Myokardinfarkt mit Folge-Intervention		Elektive Revaskularisierung	
	Myokardinfarkt	Andere Ursache	Typ 1	Typ 2	PCI	AC(V)B
Patient 1	X					
Patient 2		X				
Patient 3			X			
Patient 4	X					
Patient 5					X	
Patient 6			X			
Patient 7					X	

Tabelle 5: MACE-Fälle. Übersicht des Auftretens der jeweiligen Studienendpunkte. Dargestellt sind die einzelnen Ereignisse und die genauere Charakterisierung dieser. Der Endpunkt „kardialer Tod“ wurde als ein Todesfall infolge einer kardiovaskulären Ursache wie zum Beispiel Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder Herzklappenerkrankungen definiert. Der Studienendpunkt „Myokardinfarkt“ wurde abhängig von der Ursache in verschiedene Typen eingeteilt. Bei den betrachteten Patienten kam es jeweils zu einem Typ-1-Infarkt, welcher durch einen Koronarthrombus aufgrund einer atherosklerotischen Plaque-Ruptur bedingt ist (Thygesen et al., 2018). Als Therapie-Maßnahme wurde jeweils eine Revaskularisierung durchgeführt. Der Studienendpunkt „elektive Revaskularisierung“ beschreibt elektive kardiale Eingriffe in Form einer PCI (mit oder ohne die Implantation eines Stents) oder in Form einer Bypass-Operation, welche aufgrund von neu aufgetretenen Perfusionsdefiziten indiziert waren. MACE: major adverse cardiac events; PCI: perkutane Koronarintervention; AC(V)B: Aorto-Coronarer-(Venen)-Bypass.

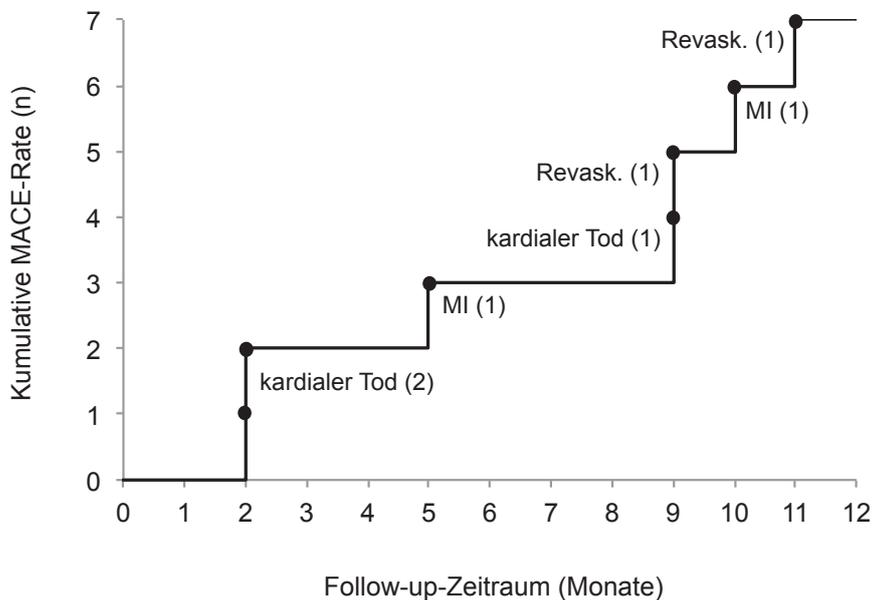


Abb. 6: Auftreten der Studienendpunkte. Aufzeichnung der MACE-Fälle unter Angabe des zeitlichen Eintretens nach erfolgter Regadenoson-CMR-Untersuchung. Der Punkt gibt das jeweilige Studienendpunkt-Ereignis wieder. Die Zahl in den Klammern steht für die Anzahl der Ereignisse. Insgesamt traten 7 MACE-Fälle innerhalb des ersten Jahres nach der jeweilig betrachteten Perfusionsbildgebung ein. MACE: major adverse cardiac events; MI: Myokardinfarkt; Revask.: Revaskularisierung.

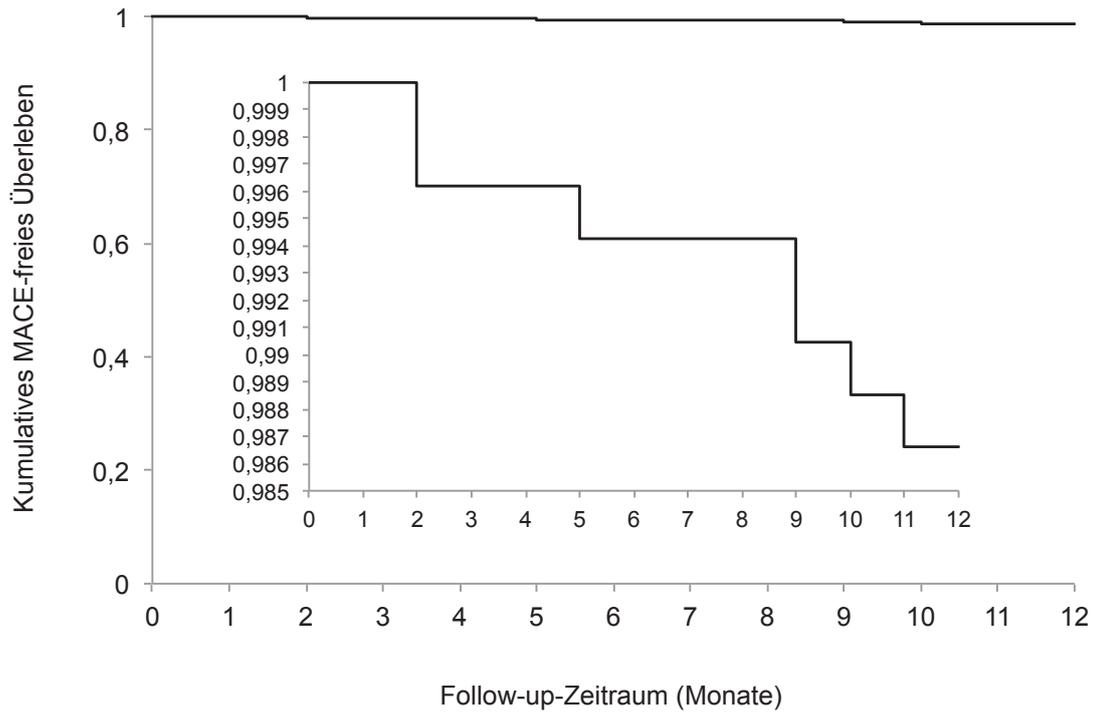


Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Studienendpunkte. Visualisierung der kumulativen MACE-freien Überlebenszeiten des ausgewerteten Patientenkollektivs innerhalb eines Jahres nach erfolgter Regadenoson-CMR-Untersuchung. Dargestellt sind zwei unterschiedliche Skalierungen. Gesamtzahl: 523; Anzahl der Ereignisse: 7. MACE: major adverse cardiovascular events.

3.4 Effizienzdaten Regadenoson

Während der gesamten CMR-Untersuchung wurde die Herzfrequenz aufgezeichnet und der Blutdruck in Ruhe sowie unter Hyperämie gemessen.

Bei 33 (6 %) der 523 Patienten fehlten Aufzeichnungen über die Herzfrequenz-Messungen auf den CMR-Befunden. Es verblieben somit 490 (94 %) Patienten, deren Daten zur Auswertung herangezogen wurden.

Die mittlere Herzfrequenz in Ruhe lag bei $70,22 \pm 12,51$ Schlägen/Minute und unter Hyperämie-Induktion bei $95,63 \pm 16,59$ Schlägen/Minute. Der Student's t-Test für verbundene Stichproben ergab einen p-Wert von $< 0,001$.

Der Minimalwert in Ruhe betrug 42 Schläge/Minute und unter Hyperämie 54 Schläge/Minute. Der Maximalwert in Ruhe betrug 113 Schläge/Minute und unter Hyperämie 160 Schläge/Minute. Im Mittel stieg die Herzfrequenz vom Ausgangswert zum Hyperämie-Zustand um $25,39 \pm 12,67$ Schläge/Minute an. Dies entspricht einem relativen Anstieg von 26 %.

Bei 60 (11 %) Patienten waren die Daten der Blutdruck-Messungen unvollständig. Um eine Aussage über die Regadenoson-Wirkung treffen zu können, müssen sowohl ein Ausgangswert als auch ein Wert bei Hyperämie vorhanden sein. Vollständige Angaben dieser Werte gab es für den systolischen Blutdruckwert bei 464 (89 %) Patienten und für den diastolischen Blutdruckwert bei 463 (89 %) Patienten.

Der mittlere Wert für den systolischen Blutdruck lag in Ruhe bei $127,34 \pm 18,43$ mmHg und unter Hyperämie bei $116,32 \pm 18,67$ mmHg. Der Student's t-Test für verbundene Stichproben ergab einen p-Wert $< 0,001$.

Das Minimum des systolischen Blutdruckwertes in Ruhe betrug 68 mmHg und unter Hyperämie 58 mmHg. Der Maximalwert in Ruhe betrug 186 mmHg und unter Hyperämie 176 mmHg. Im Mittel sank der systolische Blutdruckwert um $11,01 \pm 15,02$ mmHg, was einem relativen Anteil von 9 % entspricht.

Für den diastolischen Blutdruckwert ergab sich ein Mittelwert von $71,51 \pm 12,56$ mmHg in Ruhe und von $64,54 \pm 13,24$ mmHg unter Hyperämie. Der Student's t-Test für verbundene Stichproben ergab einen p-Wert von $< 0,001$.

Die Minimalwerte in Ruhe und unter Hyperämie lagen bei 39 mmHg beziehungsweise 31 mmHg. Der Maximalwert in Ruhe betrug 116 mmHg und unter Hyperämie 109 mmHg. Im Mittel sankt der diastolische Blutdruckwert um $6,94 \pm 10,98$ mmHg. Dies entspricht einem relativen Anteil von 10 %.

In Abbildung 8 und 9 sind die Daten der hämodynamischen Effektivität von Regadenoson als Box-Plot-Diagramme dargestellt.

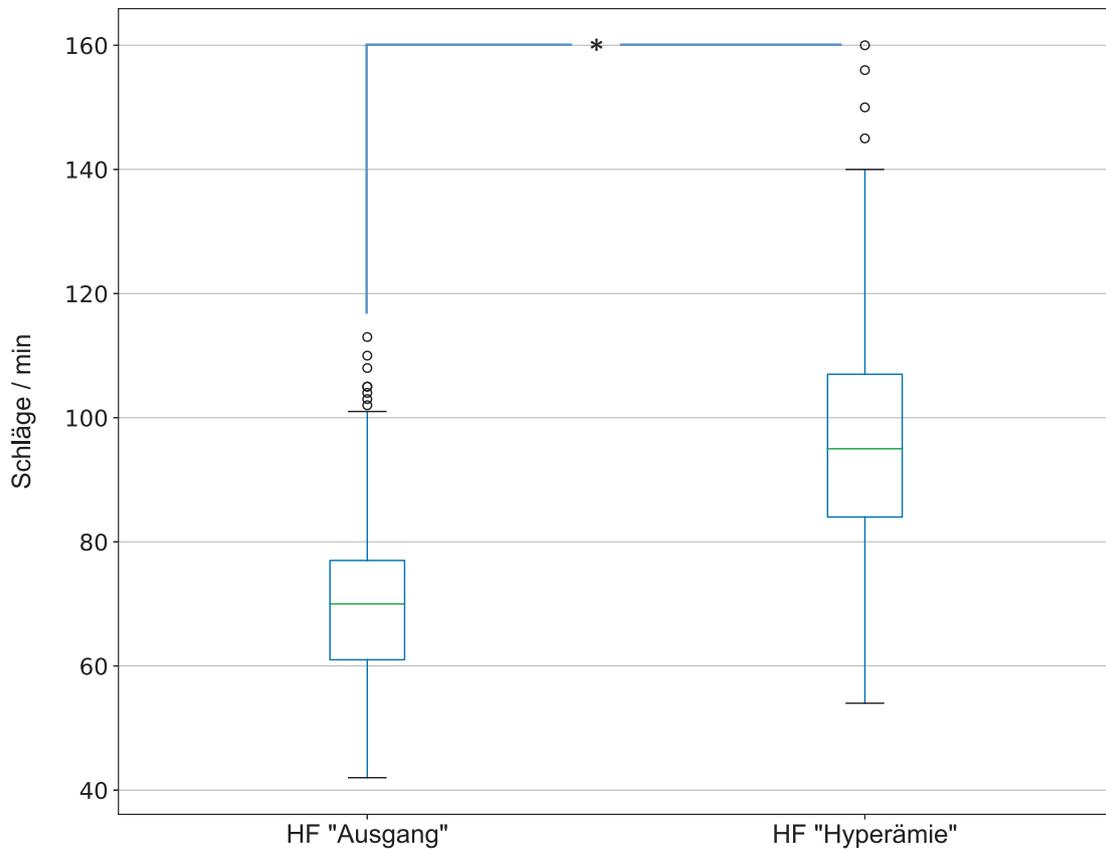


Abb. 8: Box-Plot-Diagramm der Herzfrequenz. Übersicht der Wirksamkeit von Regadenoson in Bezug auf die Herzfrequenz. Dargestellt sind die Ausgangswerte in Ruhe (vor Regadenoson-Gabe) und bei Hyperämie-Induktion (nach Regadenoson-Gabe). Die Box repräsentiert den Bereich, in dem die mittleren 50 % der Werte liegen und wird von dem unteren und oberen Quartil der Daten begrenzt. Zudem sind die Minimal- und Maximalwerte (waagerechte Stiche als Ausläufer des Kastens) sowie Ausreißer (Kreise) aufgezeichnet. Der Median ist als grüne Linie innerhalb des Kastens markiert. *: $p < 0,001$; HF: Herzfrequenz; min: Minute.

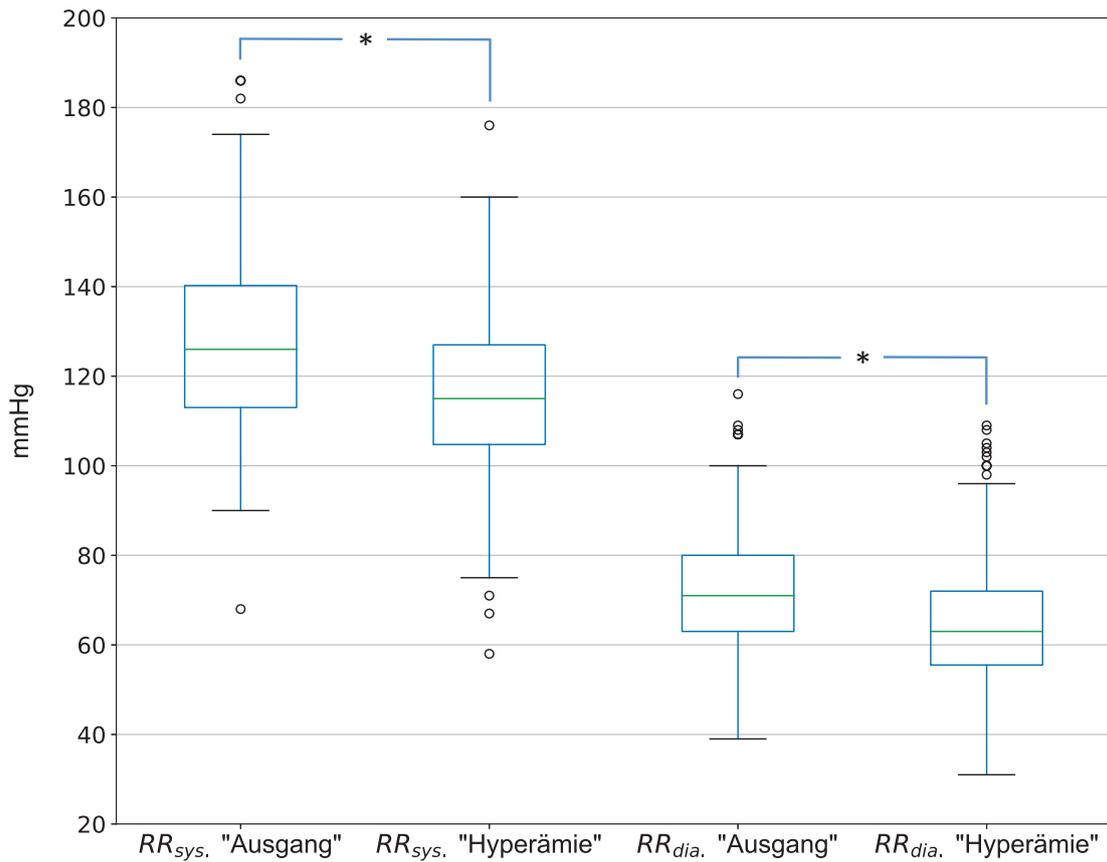


Abb. 9: Box-Plot-Diagramm der Blutdruckwerte. Übersicht über die Wirksamkeit von Regadenoson in Bezug auf den Blutdruck. Dargestellt sind die Ausgangs-Blutdruckwerte unter Ruhe-Bedingungen (vor Regadenoson-Gabe) und nach Erzeugung einer Hyperämie (nach Regadenoson-Gabe), eingeteilt in den systolischen und diastolischen Wert. Die Box repräsentiert den Bereich, in dem die mittleren 50 % der Werte liegen und wird von dem unteren und oberen Quartil der Daten begrenzt. Zudem sind die Minimal- und Maximalwerte (waagerechte Stiche als Ausläufer des Kastens) sowie Ausreißer (Kreise) aufgezeichnet. Der Median ist als grüne Linie innerhalb des Kastens markiert. *: $p < 0,001$; RR: Blutdruck; sys.: systolisch; dia.: diastolisch; mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule.

3.5 Verträglichkeit von Regadenoson

Von den 729 Perfusions-CMR-Untersuchungen unter Hyperämie, die innerhalb des betrachteten Studienzeitraumes durchgeführt wurden, gab es 3 (0,4 %) die Regadenosonbedingt vorzeitig beendet werden mussten.

Bei einer Untersuchung trat nach der Gabe des Vasodilatators ein Bronchospasmus auf. Der Patient, der diese Reaktion zeigte, war ein 59-jähriger Mann, der eine COPD im Stadium GOLD IV als Vorerkrankung hatte. Die Indikation zur Ischämie-Diagnostik mittels Regadenoson-Perfusions-CMR war in diesem Fall aufgrund von zunehmender Angina-pectoris-Symptomatik gestellt worden.

Beim zweiten Patienten, bei dem die Bildgebung abgebrochen wurde, handelte es sich um einen 57-jährigen Mann mit einer bekannten koronaren 3-Gefäßerkrankung, der beim Z.n. PCI mit Stentimplantation zur Darstellung verbliebender ischämischer Areale eine Perfusionsuntersuchung mittels CMR erhalten sollte. Die schon in Ruhe bestehende Dyspnoe-Symptomatik verstärkte sich nach der Gabe von Regadenoson akut, allerdings ohne Zeichen eines Bronchospasmus. Als weitere Nebendiagnose hatte der Patient ein hypertensives Lungenödem mit zusätzlich rechtsseitigem Pleuraerguss.

Der dritte Patient, bei dem die Untersuchung nicht abschließend durchgeführt werden konnte, war 55 Jahre alt und wies eine symptomatische Aortenklappeninsuffizienz III° bei bikuspider Aortenklappe sowie eine koronare 2-Gefäßerkrankung auf. Die Perfusions-CMR sollte zum funktionellen Ischämienachweis der Koronarstenosen erfolgen. Bei kritischem Blutdruckabfall (systolischer Wert: 60 mmHg) und deutlicher Symptomatik nach Regadenoson-Gabe wurde die Untersuchung vorzeitig abgebrochen.

Es kam bei keinem Patienten zu einer schwerwiegenden Komplikation in Form eines Myokardinfarkts, eines tödlichen Herzstillstands, einer Synkope, eines Schlaganfalls, einer hypertensiven Krise, lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien oder anderen Herzrhythmusstörungen wie AV-Block, Sinusbradykardie oder Vorhofflimmern. Bei den restlichen Patienten des Studienkollektivs wurden während des Untersuchungsablaufs keine Beschwerden, die auf die Gabe von Regadenoson zurückzuführen wären, verzeichnet.

3.6 Subgruppen-Analyse

Das Patientenkollektiv wurde für eine Subgruppen-Analyse hinsichtlich verschiedener Parameter gefiltert. Zum einen wurde ein kombiniertes Kriterium angewandt, welches sich aus dem Nicht-Vorhandensein eines LGEs und dem zusätzlichen Aufweisen einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von $\geq 55\%$ zusammensetzte. Diese Kombination traf auf 354 (68 %) der Patienten zu. In dieser Gruppe befanden sich 3 MACE-Fälle, was einem relativen Anteil von 0,8 % entspricht. Der negative Vorhersagewert betrug in diesem Zusammenhang 0,992 (99,2 %).

Zusätzlich wurde das Patientenkollektiv hinsichtlich des Bestehens von typischen kardialen Symptomen eingeteilt.

Dabei wurde eine Patientengruppe gebildet, die Angina pectoris Beschwerden ab dem Stadium CCS II schilderte und/oder über Dyspnoe ab dem Stadium NYHA II klagte. In diese Gruppe fielen 300 (57 %) der Patienten, von denen bei 6 (2 %) Patienten MACE eintraten. Die Berechnung des negativen Vorhersagewerts für das Vorhandensein einer myokardialen Ischämie ergab einen Wert von 0,981 (98,1 %).

Die andere Patientengruppe setzte sich aus den Patienten zusammen, die atypische beziehungsweise keine Symptome äußerten, was auf 278 (53 %) der Patienten des Studienkollektivs zutraf und von denen bei 2 Patienten MACE eintraten. Der negative Vorhersagewert dieser Gruppe betrug 0,993 (99,3 %).

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit geht der Fragestellung nach, wie der mittels Regadenoson-Perfusions-CMR festgestellte Ausschluss einer relevanten Ischämie hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft für das Auftreten kardialer Komplikationen zu bewerten ist. Die Ergebnisse zeigten in diesem Zusammenhang einen negativen Vorhersagewert von 98,7 %. Die Abwesenheit einer relevanten Ischämie kann daher als starker Prädiktor für ein ereignisfreies Überleben betrachtet werden.

Während es eine bedeutende Literaturmenge gibt, die sich mit dem Potential und der Wirksamkeit von Regadenoson bei der Perfusionsbildgebung im Bereich der SPECT beschäftigt, ist die Datenlage für die CMR diesbezüglich begrenzt (Freed et al., 2013).

Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, neben der Festigung bisheriger Kenntnisse, eine ausreichend hohe Anzahl an Patienten mit einer Perfusions-CMR und dem Hyperämikum Regadenoson auszuwerten und somit zu einer verbesserten Datenlage beizutragen.

4.1 Einordnung der Ergebnisse

Der folgende Abschnitt setzt sich mit den hämodynamischen Effekten von Regadenoson auseinander, bewertet kritisch das Patientenkollektiv der Arbeit und diskutiert die prognostische Aussagekraft der Regadenoson-Perfusions-CMR.

4.1.1 Hämodynamische Effekte von Regadenoson

Der selektive Vasodilatator Regadenoson wurde bei den im Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführten Perfusions-CMR-Untersuchungen als Hyperämikum verwendet, um potenziell vorliegende Ischämieareale im Myokard aufdecken zu können. Eine Ischämie wurde durch die pharmakologisch bewirkte Steigerung der Durchblutung in den Koronararterien mit konsekutiver Minderung der Blut- und Sauerstoffzufuhr in von stenosierten Gefäßen versorgten Gebieten provoziert (Sommer et al., 2002).

Eine für diese Zwecke ausreichende Vasodilatation sollte sich klinisch als signifikante Veränderung der Herzfrequenz (Steigerung) und des Blutdrucks (Abfall) widerspiegeln (Vasu et al., 2013).

Die Auswertung der auf den CMR-Befunden vermerkten Vitalparameter in Ruhe und unter Hyperämie zeigte, dass es nach Regadenoson-Gabe zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Herzfrequenz und zu einem statistisch signifikanten Abfall des Blutdrucks kam.

Dabei betrug die Zunahme der Herzfrequenz im Mittel gerundet 25 ± 13 Schläge/Minute (von 70 ± 13 auf 96 ± 17 Schläge/Minute) und die Abnahme des Blutdrucks für den systolischen Wert im Mittel gerundet 11 ± 15 mmHg (von 127 ± 18 mmHg auf 116 ± 19 mmHg) und für den diastolischen Wert im Mittel gerundet 7 ± 10 mmHg (von 72 ± 13 mmHg in Ruhe auf 65 ± 13 mmHg).

Diese Wirkungen von Regadenoson auf den Kreislauf sind mit den hämodynamischen Effekten, die in bisherigen Studien evaluiert wurden, vergleichbar.

Freed et al. beschrieben einen deutlichen Herzfrequenzanstieg um durchschnittlich 36 Schläge/Minute. Dieser erfolgte von mittleren Ausgangswerten im Ruhezustand von 69 ± 12 Schlägen/Minute auf Werte von 97 ± 15 Schlägen/Minute, welche nach Regadenoson-Gabe verzeichnet wurden. Zudem wurde ein leichter Abfall des systolischen Blutdrucks von 128 ± 19 mmHg auf 126 ± 19 mmHg sowie des diastolischen Blutdrucks von 66 ± 12 mmHg auf 62 ± 13 mmHg unter Hyperämie dokumentiert (Freed et al., 2013).

Die Ergebnisse der hämodynamischen Regadenoson-Antwort von Lieu et al. zeigten einen mittleren Herzfrequenzanstieg um 21 ± 21 Schläge/Minute und einen mittleren Abfall des systolischen Blutdrucks um 24 ± 16 mmHg sowie des diastolischen Blutdrucks um 12 ± 10 mmHg (Lieu et al., 2007).

Eine effektive Regadenoson-induzierte Hyperämie konnte auch bei Studien über invasive Verfahren als Erhöhung des koronaren Blutflusses mit konsekutivem Abfall des systemischen aortalen und distalen koronaren Blutdrucks nachgewiesen werden (Lachmann et al., 2019).

In anderen Studien wurden die hämodynamischen Effekte von Regadenoson direkt mit denen von Adenosin verglichen. Dabei zeigte sich, dass Regadenoson einen höheren und schnelleren Anstieg der Herzfrequenz hervorruft als Adenosin und dass der Abfall des Blutdrucks bei beiden Medikamenten mit vergleichbaren Werteänderungen schwächer ausgeprägt ist.

Iskandrian et al. demonstrierten einen maximalen Anstieg der Herzfrequenz um 25 ± 11 Schläge/Minute bei Regadenoson und um 20 ± 10 Schläge/Minute bei Adenosin, was einem statistisch signifikanten Unterschied entspricht. Der Abfall des systolischen Blutdrucks betrug im Mittel 13 ± 14 mmHg bei Regadenoson und 14 ± 13 mmHg bei Adenosin, der des diastolischen Blutdrucks im Mittel 10 ± 8 bei beiden Hyperämikern (Iskandrian et al., 2007).

In den Untersuchungen von Vasu et al. wurde ebenfalls ein durch Regadenoson verursachter höherer Herzfrequenzanstieg (von 63 ± 12 auf 95 ± 11 Schläge/Minute) als durch Adenosin (von 60 ± 9 auf 76 ± 13 Schläge/Minute) beschrieben. Der Abfall des Blutdrucks lag nach Regadenoson-Gabe bei mittleren Werten von systolisch $4,8 \pm 9$ mmHg und diastolisch $5,9 \pm 9$ mmHg sowie nach Adenosin-Gabe bei systolisch $0,7 \pm 10$ mmHg und diastolisch $2,4 \pm 7$ mmHg (Vasu et al., 2013).

Die Unterschiede zwischen Regadenoson und Adenosin beim Anstieg der Herzfrequenz sind möglicherweise auf eine direkte sympathische Stimulation durch Regadenoson zurückzuführen. In Tiermodellen wurde nachgewiesen, dass die durch Regadenoson verursachte Tachykardie nicht durch den geringen Abfall des Blutdrucks erklärt werden kann und durch eine über die Aktivierung von A_{2A} -Adenosinrezeptoren verursachte Reizung des sympathischen Nervensystems erzeugt wird (Dhalla et al., 2006).

Nach Abgleich der Ergebnisse mit den Resultaten der oben beschriebenen Studien kann gesagt werden, dass die vorliegende Arbeit die Effektivität von Regadenoson für die Induktion einer kardialen Hyperämie bestätigt.

4.1.2 Patientenkollektiv

Bei der Analyse des Studienkollektivs ($n = 523$) wurden die klinischen Grundcharakteristika der Patienten aufgelistet.

Das durchschnittliche Patientenalter betrug $66,7 \pm 14,5$ Jahre und 66 % waren männlich. Der BMI betrug gemittelt $25,6 \pm 5$ kg/m². Bei 65 % der Patienten bestand die Diagnose einer arteriellen Hypertonie, 18 % gaben einen Nikotinabusus an, bei 40 % der Patienten war eine Dyslipoproteinämie vermerkt, 13 % hatten einen diagnostizierten Diabetes mellitus und 51 % eine bekannte KHK.

Hinsichtlich des Vorliegens kardiovaskulärer Risikofaktoren befinden sich die Daten im Rahmen derer anderer großer Studien.

Bei einer 2017 im *Journal of the American College of Cardiology* veröffentlichten Studie (Titel: „*Stress Perfusion CMR in Patients With Known and Suspected Coronary Artery Disease*“) wurden Daten von 1.024 Patienten analysiert. Das Durchschnittsalter hier betrug 63 ± 12 Jahre, der Anteil der männlichen Patienten 70 % und der mittlere BMI $27,8 \pm 9,1$ kg/m². Bei 61 % bestand eine Hypertonie, bei 31 % eine positive Raucheranamnese, 59 % wiesen eine Hypercholesterinämie auf und bei 23 % war ein Diabetes mellitus vermerkt.

Etwa die Hälfte der Patienten wies eine Vorgeschichte mit KHK auf, 42 % hatten einen vorangegangenen Myokardinfarkt und 45 % eine koronare Revaskularisierung (Vincenti et al., 2017).

In der MR-INFORM-Studie, die dem Aspekt nachging, inwieweit die Perfusions-CMR ein geeignetes Instrument für die Therapiesteuerung von Patienten mit stabiler KHK ist, wurden 454 Patienten mittels Perfusions-CMR untersucht. Hier betrug das mittlere Alter 62 ± 10 Jahre und 72,5 % waren männlich. Der BMI betrug im Mittel $28,7 \pm 4,6$ kg/m². Bei 69,8 % war eine Hypertonie bekannt, 18,1% waren Raucher und bei 24,7 % bestand ein Diabetes mellitus (Nagel et al., 2019).

Weitere Arbeiten, die sich mit der Verwendung von Regadenoson bei der Perfusions-CMR befassten, zeigen ähnliche Verteilungen der Basis-Charakteristika und kardialen Risikofaktoren.

Das Patientenkollektiv bei Nguyen et al. zählte 780 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 58 Jahren und einem Männeranteil von 56 %. Der BMI betrug im Mittel 28 kg/m². 56 % hatten eine Hypertonie und 28 % gaben einen Nikotinabusus an. 52 % der Patienten wiesen eine Dyslipoproteinämie auf, 20 % einen Diabetes mellitus und bei 24 % war eine KHK bekannt (Nguyen et al., 2014).

Abbasi et al. untersuchten 346 Patienten, die ein mittleres Alter von $55,1 \pm 14,8$ Jahren aufwiesen und von denen 60,7 % männlich waren. Es wurde ein gemittelter BMI von $28,4 \pm 6,6$ kg/m² errechnet. Bei 51 % bestand eine Hypertonie, 16 % waren Raucher und 41 % wiesen eine Hypercholesterinämie auf. Ein Diabetes mellitus bestand bei 16 % der Patienten und bei 30 % war eine bestehende KHK vermerkt (Abbasi et al., 2014).

Beim Vergleich der genannten Studien wird insgesamt Folgendes erkennbar: Das mittlere Alter der Patienten liegt allgemein im höheren Lebensalter (über 55 Jahre), wobei die vorliegende Arbeit das höchste Durchschnittsalter aufweist. Generell sind über die Hälfte der Patienten männlich und weisen einen BMI im oberen Normbereich auf. Bei mehr als der Hälfte aller Patienten besteht eine arterielle Hypertonie. Weniger als ein Drittel der Patienten sind Raucher (16 % – 31 %) beziehungsweise haben einen Diabetes mellitus (13 % – 24 %). Eine Fettstoffwechselstörung zeigen 40 % – 60 % der Patienten. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Vorgeschichte mit KHK dokumentiert ist liegt zwischen 25 % – 50 %.

Bei der Analyse der kardialen Anamnese der vorliegenden Studie zeigte sich nur ein Anteil von 34 % der Patienten mit typischer kardialer Beschwerdesymptomatik in Form von belastungsinduzierten Angina-pectoris-Beschwerden. 59 % gaben Dyspnoe an.

Im Sinne der ESC-Leitlinie von 2013, die für den Studienzeitraum (2015 – 2017) als Referenz gilt, ist die CMR insbesondere für Patienten im mittleren Risikokollektiv indiziert. Dieses wird unter anderem durch das Vorliegen einer typischen kardialen Beschwerdesymptomatik definiert, sodass in der vorliegenden Studie ein höherer Anteil von Patienten mit typischer kardialer Beschwerdesymptomatik hätte erwartet werden können. Allerdings zeigt der Vergleich mit anderen *Real World* Studien ein ähnliches Bild. Bei der Arbeit von Vincenti et al. gaben von den 1.024 untersuchten Patienten 140 (14 %) Dyspnoe an und 200 Patienten schilderten eine typische beziehungsweise 192 eine atypische Angina-pectoris-Symptomatik, was in einer Gesamtanzahl von 392 (38 %) Patienten mit Angina-pectoris-Beschwerden resultiert (Vincenti et al., 2017).

In einer anderen Studie von Khoo et al. wiesen von den dort untersuchten 654 Patienten 129 (20 %) Angina-pectoris als Indikation für eine Perfusions-CMR auf (Khoo et al., 2012).

Höhere Anteile an Patienten, die eine typische kardiale Beschwerdesymptomatik aufweisen, können nur in Studien mit vorab definierten Patientenkollektiven erreicht werden. Dies ist beispielsweise in den klinischen Studien von Nagel et al. und Schwitter et al. der Fall, bei denen der Anteil der Patienten mit Angina-pectoris-Beschwerden zwischen 80 % und 90 % liegt (Nagel et al., 2019, Schwitter et al., 2013).

Die vorliegende Arbeit basiert auf Daten aus der täglichen Praxis, eine Vorselektion der Patienten erfolgte nicht. Einziges Einschlusskriterium hinsichtlich der Bildgebung in der Studie war ein negativer Ischämienachweis in der Regadenoson-Perfusions-CMR.

Die Ursachen für den hier vorliegenden geringen Anteil an Patienten mit Angina-pectoris-Beschwerden liegen auch darin, dass als Indikationsgrund zur Durchführung der Perfusions-CMR das Vorhandensein anderer kardialer Symptome wie Dyspnoe, Schwindel und/oder Palpitationen mit einbezogen wurde. Dies war bei 273 (47 %) Patienten der Fall.

Zudem muss berücksichtigt werden, dass die ESC-Leitlinie von 2013 weitere Empfehlungen zur Durchführung der Belastungsbildgebung ausspricht. So ist diese auch indiziert, wenn Patienten im Ruhe-EKG Abnormitäten aufweisen, die eine korrekte Interpretation der EKG-Veränderungen unter Belastung verhindern, sowie wenn Patienten

ein nicht interpretierbares Belastungs-EKG haben und eine Risikostratifizierung erfolgen soll (Montalescot et al., 2013).

Alles in allem sind die Ergebnisse der Auswertung der klinischen Daten des Patientenkollektivs der vorliegenden Arbeit somit als tragbar einzustufen.

4.1.3 Prognostische Aussagekraft

Bisher durchgeführte Studien zur prognostischen Aussagekraft der Regadenoson-Perfusions-CMR lieferten bereits vielversprechende Erkenntnisse.

Abbasi et al. sowie Freed et al. kamen zu den Ergebnissen, dass diese diagnostische Methode eine solide Risikostratifizierung ermöglicht, aussagekräftige prognostische Informationen für die Vorhersage klinischer Endpunkte bereitstellt sowie den Nachweis erbringt, dass eine Perfusionsbildung ohne die Detektion einer Ischämie mit einem geringen Auftreten schwerer kardialer Ereignisse assoziiert ist (Abbasi et al., 2014, Freed et al., 2013).

Die beschriebenen Zusammenhänge können durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden. Von den erwähnten Studien grenzt sich diese allerdings durch die Größe des betrachteten Patientenkollektivs ab. Während in den oben genannten Studien jeweils geringere Anzahlen von Patienten ($n = 346$ und $n = 149$) untersucht wurden, ist in der vorliegenden Arbeit ein deutlich höheres Kollektiv ($n = 523$) ausgewertet worden.

Dabei traten MACE in Form von Myokardinfarkt, kardialer Tod oder Revaskularisierung bei 7 der 523 Patienten auf. Dies führte zu der Schlussfolgerung, dass ein negativer Ischämienachweis im Regadenoson-Perfusions-CMR ein ereignisfreies Einjahres-Überleben in 98,7 % der Fälle voraussagen kann.

Dieser Wert ordnet sich im Vergleich zu den beiden oben genannten Studien zwischen den dort erzielten Ergebnissen ein.

Freed et al. zeigten einen negativen Vorhersagewert von 96 %, welcher aus 5 aufgetreten Fällen des kombinierten Endpunkts (koronare Revaskularisierung, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod) während einer Follow-up-Periode von 24 ± 9 Monaten resultierte (Freed et al., 2013).

Bei Abbasi et al. wurde zunächst das Auftreten von kardiovaskulärem Tod und Myokardinfarkt nach einem Jahr untersucht, diese Rate fiel bei den Patienten ohne induzierbare Ischämie mit 0,6 % sehr niedrig aus. Eine Analyse des Auftretens weiterer Endpunkte (neben kardiovaskulärem Tod und Myokardinfarkt auch koronare Revaskularisierung, ventrikuläre Arrhythmien und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris oder Herzinsuffizienz) nach einem Zeitraum von drei Jahren ergab eine jährliche Rate von 5,2 %. Somit resultieren negative Vorhersagewerte von 99,4 % für ein Jahr beziehungsweise von 94,8 % für drei Jahre (Abbasi et al., 2014).

Bei der Subanalyse der vorliegenden Arbeit wurde das Patientenkollektiv in Anhängigkeit von bestimmten kombinierten Kriterien betrachtet und anschließend entsprechende negative Vorhersagewerte ermittelt.

Bei einer Subgruppe, gebildet aus Patienten mit der Abwesenheit eines LGE und mit einer normalen linksventrikulären Funktion ($\geq 55\%$), traten im Verlauf nur 3 MACE-Fälle ein. Dies resultiert in einem negativen Vorhersagewert von 99,1 %, was äquivalent zu den Ergebnissen der Subanalyse von Freed et. al ist (Freed et al., 2013).

Für Patienten mit atypischen Symptomen oder ohne typische kardiale Beschwerden konnte ein negativer Vorhersagewert von 99,3 % errechnet werden.

In diesen genannten Patientengruppen kann ein Befund in der Regadenoson-Perfusions-CMR, der keinen Hinweis auf eine relevante Ischämie liefert, also ein ereignisfreies Einjahres-Überleben in knapp 100 % der Fälle vorhersagen.

Bei einer Subgruppe gebildet aus Patienten mit typischen kardialen Symptomen (Angina-pectoris-Beschwerden ab dem Stadium CCS II und/oder Dyspnoe ab dem Stadium NYHA-II) wurde ein negativer Vorhersagewert von 98,1 % errechnet.

Im Rahmen der SPECT-Regadenoson-Perfusionsbildgebung erzielen Studien ähnliche Ergebnisse für die Prognoseeinschätzung wie die mittels CMR konstatierten Werte.

Iqbal et al. verglichen die prognostische Aussagekraft von Regadenoson und Adenosin bei insgesamt 2.000 Patienten mit einer normalen myokardialen Perfusion und einer normalen linksventrikulären Ejektionsfraktion in der SPECT. Sie demonstrierten, dass während einer Follow-up-Periode von 23 ± 4 Monaten MACE (kardialer Tod, Myokardinfarkt und koronare Revaskularisierung) bei 2,1 % der in der Gruppe mit Regadenoson untersuchten Patienten ($n = 1.000$) auftraten, was mit einem negativen Vorhersagewert von 97,9 % einhergeht (Iqbal et al., 2012).

Dass die myokardiale SPECT-Perfusionsbildgebung mit Regadenoson aussagekräftige prognostische Informationen bereitstellt, zeigten auch Hage et. al. Die Autoren analysierten eine Kohorte von 700 Patienten mit Perfusionsanomalien und verglichen diese mit einer Kontrollgruppe von ebenfalls 700 Patienten, die eine normale Perfusion aufwiesen. Dabei wurde geschlossen, dass das Risiko für das Auftreten von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder koronarer Revaskularisierung mit zunehmender Anzahl an Perfusionsdefekten und dem Vorhandensein einer myokardialen Ischämie schrittweise ansteigt.

Nach einem Follow-up-Zeitraum von 46 ± 18 Monaten war die MACE-Rate bei den 700 Patienten ohne Perfusionsdefekte mit 10,3 % deutlich geringer als bei den Patienten, die Perfusionsdefizite in mehr als 20 % des linken Ventrikels aufzeigten, diese betrug hier 43,4 % (Hage et al., 2015).

In einer im letzten Jahr veröffentlichten Studie von Kattoor et al. wurde ebenfalls dargelegt, dass das Vorhandensein und der Schweregrad von Perfusionsdefekten und myokardialer Ischämie mit einem Anstieg der Rate an MACE assoziiert sind. Es wurden 10.275 Patienten, die sich einer myokardialen SPECT-Perfusionsbildgebung mit Regadenoson unterzogen, untersucht und bezüglich des Auftretens von klinischen Endpunkten für einen Follow-up-Zeitraum von $2,4 \pm 2,2$ Jahren verlaufskontrolliert. Bei den Patienten mit einer normalen Perfusion traten die Endpunkte Myokardinfarkt und kardialer Tod bei nur 1 % auf, bei Hinzufügen der koronaren Revaskularisierung lag die Rate bei 2,1 %. Ähnlich verhielt es sich bei den Patienten ohne eine Ischämie, bei denen eine MACE-Rate von 1,2 % beziehungsweise 2,3 % ermittelt wurde (Kattoor et al., 2020). Somit werden negative Vorhersagewerte von 97,7% bis hin zu 99% geliefert.

Mögliche Gründe für die Nichterreichung eines prädiktiven Werts von 100 % in der vorliegenden Studie können auf verschiedene Umstände zurückgeführt werden.

Bestimmte Faktoren erhöhen nachweislich das Risiko für ein kardiales Ereignis beziehungsweise sind für eine ungünstige Prognose bei Patienten mit KHK verantwortlich. Dazu zählt unter anderem der Ausprägungsgrad der KHK im Sinne einer Mehrgefäßerkrankung, einer Hauptstammstenose oder einer proximalen Stenose des Ramus interventrikularis anterior (RIVA). Zudem sind eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, ein unbefriedigendes Ergebnis einer früheren Intervention sowie ein erhöhtes Lebensalter prädiktiv. Auch andere Grunderkrankungen wie beispielsweise ein Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie, ein Nikotinabusus, das Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz oder peripheren Gefäßerkrankung oder ein früher stattgefundenener Myokardinfarkt sind für ein erhöhtes Risiko verantwortlich (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019, Montalescot et al., 2013).

Viele dieser Faktoren waren bei den Patienten mit MACE vorhanden. So bestand bei 6 der 7 Patienten eine Mehrgefäßerkrankung, von denen alle eine kardiale Vorintervention erhalten und 3 schon einen früheren Myokardinfarkt erlitten hatten. Ebenfalls 6 Patienten wiesen eine arterielle Hypertonie auf, 5 zeigten eine positive Raucheranamnese, 2 der Patienten hatten einen Diabetes mellitus und 3 wiesen eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion auf.

Somit könnte bei den Patienten, bei denen die Studienendpunkte auftraten, ein schneller Progress der KHK zu den kardialen Ereignissen geführt haben.

4.2 Anwendungssicherheit von Regadenoson

Insgesamt ist die Anwendung von Regadenoson als sicher zu werten. Mehrere Studien erbrachten den Nachweis, dass die möglichen Nebenwirkungen des Hyperämikums eher mild sind, nach kurzer Zeit wieder verschwinden und schwerwiegende Komplikationen sehr selten auftreten (Andrikopoulou and Hage, 2018, Nguyen et al., 2014, Iskandrian et al., 2007).

Diese Feststellungen sind mit den Beobachtungen der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Diese beschäftigte sich zwar nicht primär mit der Verträglichkeit und dem Sicherheitsprofil von Regadenoson, da es sich bei der Datengrundlage um schon vorliegende Befunde von studienunabhängigen Untersuchungen handelte und leichtere Nebenwirkungen nicht explizit notiert wurden, kann durch die Dokumentation von schwereren Reaktionen aber gewisse Aussagen über die Verträglichkeit von Regadenoson treffen.

Lediglich drei der CMR-Untersuchungen des betrachteten Zeitraums mussten Regadenoson-bedingt vorzeitig abgebrochen werden. Bei insgesamt 729 durchgeführten CMR-Untersuchungen entspricht dies einem Anteil von 0,4 %.

Die Patienten, bei denen es zu solchen Ereignissen kam, wiesen zudem bestimmte Charakteristika auf.

Der erste Patient, der über eine akute Dyspnoe nach der Regadenoson-Gabe klagte, schilderte diese Beschwerden auch in Ruhe und wies einige pulmonale Vorerkrankungen (hypertensives Lungenödem, bilaterale Pneumonie, ausgeprägter Pleuraerguss rechts) auf. Hier ist es also fraglich, ob die verstärkte Dyspnoe-Symptomatik durch Regadenoson verursacht wurde oder aufgrund der bestehenden Grunderkrankungen in Zusammenhang mit den erforderlichen Untersuchungsbedingungen (Liegen) auftrat.

Bei dem Patienten, dessen Untersuchung aufgrund eines Bronchospasmus abgebrochen wurde, war eine COPD im Stadium GOLD IV als Vorerkrankung bekannt. Dies stellt eigentlich keine Kontraindikation für den Einsatz von Regadenoson dar. Die Gefahr einer Bronchokonstriktion besteht aber, insbesondere für Patienten mit bekannter oder vermuteter bronchokonstriktiver Erkrankung, wie COPD oder Asthma (European Medicines Agency, 2010).

Beim dritten Patienten, bei dem die Untersuchung vorzeitig beendet werden musste, da es zu einem deutlichem Blutdruckabfall kam, bestanden die Diagnosen einer symptomatischen Aortenklappeninsuffizienz III° sowie einer koronaren 2-Gefäßerkrankung mit hochgradiger proximaler Stenose des RIVA und mittelgradiger Stenose des Ramus circumflexus (RCX). Durch die vasodilatorische und blutdrucksenkende Wirkung von Regadenoson ist das Risiko für die Induktion einer schwerwiegenden Hypotonie bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen erhöht. Dazu zählt unter anderem auch die Stenose des Hauptstammes der linken Koronararterie (European Medicines Agency, 2010). Dieser ist bei dem genannten Patienten zwar nicht direkt betroffen gewesen, allerdings mit der RIVA- und RCX-Stenose dessen beiden Hauptäste. Der deutliche Abfall des systolischen Blutdrucks auf 60 mmHg könnte somit durch die kardiale Vorbelastung des Patienten zu erklären sein.

Im Vergleich zu anderen Studien, die sich mit der Anwendungssicherheit von Regadenoson beschäftigten, fallen die dort ermittelten Raten an unerwünschten Ereignissen ähnlich gering wie in der vorliegenden Arbeit aus.

Nguyen et al. untersuchten ein Kollektiv von 728 Patienten, die eine kardiale Bildgebung mittels Regadenoson-CMR erhielten. Dabei betrug die Rate an vergleichbaren unerwünschten Reaktionen 0,5 %. Es kam zu einer Exazerbation einer chronischen Herzinsuffizienz, einem Bronchospasmus und 2 Fällen von symptomatischer Hypotension (Nguyen et al., 2014).

In der Analyse von Brinkert et al., in der das Nebenwirkungsprofil und die Verträglichkeit von Regadenoson bei Patienten bewertet wurde, die sich einer klinisch indizierten Myokardperfusionsszintigraphie unterzogen, traten bei 8 (0,5 %) von 1.581 untersuchten Patienten unerwünschten Ereignisse auf, die sich in 7 symptomatische Hypotensionen und 1 Bronchospasmus aufteilten (Brinkert et al., 2014).

Vergleicht man die unerwünschten Effekte von Regadenoson, die zur Beendigung der Untersuchung geführt haben, mit denen, die bei der Durchführung eines Dobutamin-Stress-CMRs beschrieben wurden, so ist eine deutliche Diskrepanz feststellbar. In der Studie von Wahl et al. traten bei 61 (6,1 %) von 1.000 Patienten schwere kardiale Reaktionen (Brustschmerzen, Dyspnoe, Hyper- oder Hypotension, ventrikuläre Extrasystolen, paroxysmales Vorhofflimmern) auf, die eine Terminierung der CMR-Bildgebung erforderten (Wahl et al., 2004).

Kuijpers et al. führten eine Dobutamin-CMR bei 400 Patienten durch, von denen 16 (4%) Untersuchungen aufgrund von kardialen Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten (Kuijpers et al., 2004).

Eine multizentrische prospektive Erfassung von Durchführbarkeit und Sicherheit der pharmakologischen Stress-CMR mit Dobutamin und Dipyridamol zeigte einen Abbruch des Untersuchungsprotokolls wegen schwerer Symptome beziehungsweise Nebenwirkungen bei 81 (15 %) von 554 Patienten, die Dobutamin erhielten und bei 94 (0,8 %) von 11.430 mit Dipyridamol untersuchten Patienten (Monmeneu Menadas et al., 2015).

Bei der Gegenüberstellung von Regadenoson mit Adenosin konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von Regadenoson aufgrund der hochselektiven Bindung am A_{2A} -Rezeptor weniger oft mit dem Auftreten von Bronchospasmen und höhergradigen AV-Blöcken einhergeht und insgesamt von den Patienten besser vertragen wird (Iskandrian et al., 2007, Cerqueira et al., 2008, Reyes et al., 2011).

In der vorliegenden Arbeit gab es im betrachteten Studienzeitraum kein Auftreten von anderen schwerwiegenden Reaktionen auf Regadenoson wie tödlicher Herzstillstand, respiratorische Insuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, ventrikuläre Arrhythmie, VHF, AV-Blockierung oder Sinusbradykardie.

Zu Regadenoson existiert ein Rote-Hand-Brief, der besagt, dass die durch Regadenoson hervorgerufenen klinisch signifikanten Veränderungen des Blutdrucks und der Einfluss auf das Vorhofflimmern das Schlaganfallrisiko erhöhen können (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2014). In dem untersuchten Kollektiv gibt es hierfür allerdings keine Anzeichen.

Neben der sicheren Anwendung von Regadenoson ist die einfache Handhabung als ein klarer Vorteil zu nennen. Regadenoson besitzt eine Halbwertszeit von 33 – 108 Minuten, welche deutlich länger ist als die von Adenosin (2 – 10 Sekunden) (Al Jaroudi and Iskandrian, 2009). Dies und die Tatsache, dass weder sein Verteilungsvolumen noch seine Clearance durch das Körpergewicht signifikant beeinflusst werden, ermöglichen eine einmalige Bolus-Injektion mit einer festen Dosis, was die Wahrscheinlichkeit für gewichtsabhängige Dosierungsfehler verringert und eine zweite intravenöse Gabe oder eine CMR-kompatible Infusionspumpe überflüssig macht (Freed et al., 2013).

Zudem ist durch den schnellen Wirkungsbeginn und die kurze Wirkungsdauer von Regadenoson eine gute klinische Steuerbarkeit gegeben (Al Jaroudi and Iskandrian, 2009). Zu berücksichtigen ist auch die Möglichkeit des Einsatzes von Regadenoson bei Patienten, die Kontraindikationen für Adenosin aufweisen. Auch bei Patienten mit pulmonalen Erkrankungen (Asthma, COPD) kann Regadenoson sicher angewendet werden (Husain et al., 2012, Prenner et al., 2012). So können sich insgesamt mehr Patienten der Perfusionsbildgebung mittels CMR unterziehen.

Von den im Studienzeitraum der vorliegenden Arbeit mittels Regadenoson-CMR untersuchten Patienten (n = 573), wiesen 47 (9 %) eine COPD als Vorerkrankung auf. Diese Patienten profitierten also vom eingesetzten Regadenoson als Hyperämikum, da sie die Perfusionsbildgebung bei der Verwendung von Adenosin nicht hätten bekommen können.

4.3 Limitationen der Studie

Die erhobenen Daten sind im Kontext des Studiendesigns zu sehen. Das ausgewertete Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit rekrutierte sich ausschließlich aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, sodass die Arbeit als *Single Center* Studie zu werten ist. Dieser Umstand ermöglichte jedoch eine kostengünstige Datenanalyse und ging mit einer recht einfachen Planung und Organisation einher.

Bei dem Auswertungsmaterial handelte es sich um *Real World Data*. Die Daten wurden in der klinischen Praxis unter Alltagsbedingungen außerhalb von randomisierten kontrollierten klinischen Studien erhoben. Bei der Studienpopulation handelte es sich somit um eine heterogene Gruppe von Patienten. Nachteilig daran ist, dass das Patientenkollektiv vorab nicht genau definiert werden konnte, somit keine hohe interne Validität aufwies und fehleranfälliger für unvorhergesehene Störeinflüsse war. Zudem konnte dieses Kollektiv auch nicht mit einer Kontrollgruppe verglichen werden.

Das Studiendesign hatte jedoch den Vorteil, dass alle Patientengruppen aus der täglichen Praxis abgebildet wurden und keine Patientengruppe, wie zum Beispiel ältere Patienten, durch vordefinierte Ausschlusskriterien nicht untersucht wurde. Die in dieser Arbeit gewonnenen *Real World* Daten können somit eine wichtige ergänzende Evidenz zu Daten aus großen randomisierten kontrollierten Studien liefern.

Aufgrund von äußeren Umständen konnten 50 der Patienten, die sich nicht erneut im UKD vorstellten und für die telefonische Anamnese eingeordnet wurden, nicht kontaktiert werden. Dies kann als *Performance Bias* der Studie angesehen werden, für dessen Elimination zu Anfang gleiche Rahmenbedingungen geschaffen werden müssten.

Es ist allerdings anzumerken, dass bei den Patienten mit *lost to Follow-up* von vornherein keine oder nur unvollständige Kontaktdaten vorhanden waren, sodass im Verlauf auch keine Möglichkeit dazu bestand, diese Patienten zu kontaktieren. Unter den Patienten mit vollständig hinterlegten Kontaktdaten waren keine Patienten, die später plötzlich nicht mehr zu erreichen waren. Somit ist es sehr unwahrscheinlich, dass unter den Patienten mit *lost to Follow-up* mehr kardiovaskuläre Ereignisse aufgetreten sind als in der eingeschlossenen Kohorte.

Eine weitere Limitation der Studie ist, dass die Art der Nachverfolgung der Patienten unterschiedlich war. Zum einen erfolgte ein ärztlicher Kontakt bei der Wiedervorstellung der Patienten zu Verlaufskontrollen, zum anderen eine telefonische Befragung bezüglich des Auftretens von MACE. Um den *Bias* dabei so klein wie möglich zu halten, wurde das Telefon-Interview standardisiert und bei jedem Patienten auf dieselbe Art und Weise durchgeführt.

Das Fehlen eines positiven prädiktiven Wertes kann als weitere Begrenzung angeführt werden. Da bei den Patienten mit positivem Ischämienachweis allerdings sofort interveniert wird und eine direkte Behandlung erfolgt, unterliegt der positive prädiktive Wert für MACE einem starken *Bias* durch die Revaskularisierung und kann demnach nicht valide ausgewertet werden. Aus diesem Grund wurde die Entscheidung getroffen, nur Patienten ohne Ischämienachweis in die Studie einzuschließen.

5 Schlussfolgerungen

Die Erkenntnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Perfusions-CMR unter Anwendung von Regadenoson ein sicheres und effektives Verfahren zur Einschätzung der Prognose von Patienten mit vermuteter oder bekannter KHK ist.

So gelangt sie zu der Erkenntnis, dass ein negativer Ischämienachweis mit einem ereignisfreien Einjahres-Überleben in 98 % der Fälle einhergeht.

Die zu Beginn aufgestellte Arbeitshypothese kann somit verifiziert werden.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

- ABBASI, S. A., HEYDARI, B., SHAH, R. V., MURTHY, V. L., ZHANG, Y. Y., BLANKSTEIN, R., STEIGNER, M., JEROSCH-HEROLD, M. & KWONG, R. Y. 2014. Risk stratification by regadenoson stress magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*, 114, 1198-1203.
- ACHENBACH, S., NABER, C., LEVENSON, B., BÖNING, A. & SCHÄCHINGER, V. 2017. Indikationen zur invasiven Koronardiagnostik und Revaskularisation. *Der Kardiologe*, 11, 272-284.
- AL JAROUDI, W. & ISKANDRIAN, A. E. 2009. Regadenoson: a new myocardial stress agent. *Journal of the American College of Cardiology*, 54, 1123-1130.
- ANDRIKOPOULOU, E. & HAGE, F. G. 2018. Adverse effects associated with regadenoson myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*, 25, 1724-1731.
- ASSMANN, G., CULLEN, P. & SCHULTE, H. 2002. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation*, 105, 310-315.
- BACH, D. S. & ARMSTRONG, W. F. 1992. Dobutamine stress echocardiography. *The American Journal of Cardiology*, 69, 90-96.
- BAER, F. M., SMOLARZ, K., JUNGEHÜLSING, M., THEISSEN, P., SECHTEM, U., SCHICHA, H. & HILGER, H. H. 1992. Feasibility of high-dose dipyridamole-magnetic resonance imaging for detection of coronary artery disease and comparison with coronary angiography. *The American Journal of Cardiology*, 69, 51-56.
- BATEMAN, T. M., HELLER, G. V., MCGHIE, A. I., FRIEDMAN, J. D., CASE, J. A., BRYNGELSON, J. R., HERTENSTEIN, G. K., MOUTRAY, K. L., REID, K. & CULLOM, S. J. 2006. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *Journal of Nuclear Cardiology*, 13, 24-33.
- BRINKERT, M., REYES, E., WALKER, S., LATUS, K., MAENHOUT, A., MIZUMOTO, R., NKOMO, C., STANDBRIDGE, K., WECHALEKAR, K. & UNDERWOOD, S. R. 2014. Regadenoson in Europe: first-year experience of regadenoson stress combined with submaximal exercise in patients undergoing myocardial perfusion scintigraphy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 41, 511-521.

- BRUDER, O., WAGNER, A., LOMBARDI, M., SCHWITTER, J., VAN ROSSUM, A., PILZ, G., NOTHNAGEL, D., STEEN, H., PETERSEN, S., NAGEL, E., PRASAD, S., SCHUMM, J., GREULICH, S., CAGNOLO, A., MONNEY, P., DELUIGI, C. C., DILL, T., FRANK, H., SABIN, G., SCHNEIDER, S. & MAHRHOLDT, H. 2013. European cardiovascular magnetic resonance (EuroCMR) registry – multi national results from 57 centers in 15 countries. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 15, 9.
- BÜCHEL, R. R. 2019. Abklärung bei vermuteter stabiler koronarer Herzkrankheit. *Swiss Medical Forum*, 19, 512-517.
- BUNDESÄRZTEKAMMER (BÄK), KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV) & ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN (AWMF). 2019. *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung* [Online]. Available: www.khk.versorgungsleitlinien.de [Accessed 23.07.2020].
- BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE. 2014. *Rote-Hand-Brief zu Rapiscan® (Regadenoson): Neue Hinweise zur Minimierung des Risikos eines Schlaganfalls und einer Verlängerung von Rapiscan-bedingten Anfällen nach der Anwendung von Aminophyllin* [Online]. Available: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RH/B/2014/rhb-rapiscan.html> [Accessed 04.10.2020].
- CAMPEAU, L. 1976. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*, 54, 522-523.
- CERQUEIRA, M. D., NGUYEN, P., STAEHR, P., UNDERWOOD, S. R. & ISKANDRIAN, A. E. 2008. Effects of Age, Gender, Obesity, and Diabetes on the Efficacy and Safety of the Selective A2A Agonist Regadenoson Versus Adenosine in Myocardial Perfusion Imaging: Integrated ADVANCE-MPI Trial Results. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*, 1, 307-316.
- CERQUEIRA, M. D., VERANI, M. S., SCHWAIGER, M., HEO, J. & ISKANDRIAN, A. S. 1994. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: Results from the adenoscan multicenter trial registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 23, 384-389.
- CERQUEIRA, M. D., WEISSMAN, N. J., DILSIZIAN, V., JACOBS, A. K., KAUL, S., LASKEY, W. K., PENNELL, D. J., RUMBERGER, J. A., RYAN, T. & VERANI, M. S. 2002. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*, 105, 539-542.
- CHAROENPANICHKIT, C. & HUNDLEY, W. G. 2010. The 20 year evolution of dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 12, 59.

- CHENG, V. Y., BERMAN, D. S., ROZANSKI, A., DUNNING, A. M., ACHENBACH, S., AL-MALLAH, M., BUDOFF, M. J., CADEMARTIRI, F., CALLISTER, T. Q., CHANG, H. J., CHINNAIYAN, K., CHOW, B. J., DELAGO, A., GOMEZ, M., HADAMITZKY, M., HAUSLEITER, J., KARLSBERG, R. P., KAUFMANN, P., LIN, F. Y., MAFFEI, E., RAFF, G. L., VILLINES, T. C., SHAW, L. J. & MIN, J. K. 2011. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation*, 124, 2423-2432.
- CHOTENIMITKHUN, R. & HUNDLEY, W. G. 2011. Pharmacological stress cardiovascular magnetic resonance. *Postgraduate Medical Journal*, 123, 162-70.
- COELHO-FILHO, O. R., SEABRA, L. F., MONGEON, F. P., ABDULLAH, S. M., FRANCIS, S. A., BLANKSTEIN, R., DI CARLI, M. F., JEROSCH-HEROLD, M. & KWONG, R. Y. 2011. Stress myocardial perfusion imaging by CMR provides strong prognostic value to cardiac events regardless of patient's sex. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*, 4, 850-861.
- CONROY, R. M., PYÖRÄLÄ, K., FITZGERALD, A. P., SANS, S., MENOTTI, A., DE BACKER, G., DE BACQUER, D., DUCIMETIÈRE, P., JOUSILAHTI, P., KEIL, U., NJØLSTAD, I., OGANOV, R. G., THOMSEN, T., TUNSTALL-PEDOE, H., TVERDAL, A., WEDEL, H., WHINCUP, P., WILHELMSSEN, L. & GRAHAM, I. M. 2003. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal*, 24, 987-1003.
- DE BRUYNE, B., PIJLS, N. H. J., KALESAN, B., BARBATO, E., TONINO, P. A. L., PIROTH, Z., JAGIC, N., MÖBIUS-WINKLER, S., RIOUFOL, G., WITT, N., KALA, P., MACCARTHY, P., ENGSTRÖM, T., OLDROYD, K. G., MAVROMATIS, K., MANOHARAN, G., VERLEE, P., FROBERT, O., CURZEN, N., JOHNSON, J. B., JÜNI, P. & FEARON, W. F. 2012. Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*, 367, 991-1001.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NUKLEARMEDIZIN (DGN), ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN (AWMF), BENGEL, F., BURCHERT, W., DÖRR, R., HACKER, M., LINDNER, O., SCHÄFER, W., SCHÄFERS, M., SCHMIDT, M., SCHWAIGER, M., VOM DAHL, J. & ZIMMERMANN, R. 2017. *Myokard-Perfusions-SPECT* [Online]. Available: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-006l-S1_Myokard-Perfusions-SPECT_2017-02.pdf [Accessed 03.09.2020].
- DHALLA, A. K., WONG, M. Y., WANG, W. Q., BIAGGIONI, I. & BELARDINELLI, L. 2006. Tachycardia caused by A2A adenosine receptor agonists is mediated by direct sympathoexcitation in awake rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 316, 695-702.

- DIAMOND, G. A. 1983. A clinically relevant classification of chest discomfort. *Journal of the American College of Cardiology*, 1, 574-575.
- DIAMOND, G. A. & FORRESTER, J. S. 1979. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *New England Journal of Medicine*, 300, 1350-1358.
- DOUKKY, R. 2015. The prognostic value of regadenoson stress: Has the case been made? *Journal of Nuclear Cardiology*, 22, 608-610.
- ERBEL, R., MÖHLENKAMP, S., LEHMANN, N., SCHMERMUND, A., MOEBUS, S., STANG, A., DRAGANO, N., HOFFMANN, B., GRÖNEMEYER, D., SEIBEL, R., MANN, K., KRÖGER, K., BRÖCKER-PREUSS, M., VOLBRACHT, L., SIEGRIST, J. & JÖCKEL, K.-H. 2008. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Zeichen subklinischer Atherosklerose. *Deutsches Ärzteblatt International*, 105, 1-8.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2010. *Rapiscan: EPAR - Product Information* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rapiscan-epar-product-information_en.pdf [Accessed 16.09.2020].
- FARZANEH-FAR, A., SHAW, L. K., DUNNING, A., OLDAN, J. D., O'CONNOR, C. M. & BORGES-NETO, S. 2015. Comparison of the prognostic value of regadenoson and adenosine myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*, 22, 600-607.
- FIORETTI, P. M., POLDERMANS, D., SALUSRI, A., FORSTER, T., BELLOTTI, E., BOERSMA, E., MCNEILL, A. J., EL-SAID, E. S. M. & ROELANDT, J. R. T. C. 1994. Chrome congestive heart failure: Atropine increases the accuracy of dobutamine stress echocardiography in patients taking beta-blockers. *European Heart Journal*, 15, 355-360.
- FLAMENG, W., WÜSTEN, B. & SCHAPER, W. 1974. On the distribution of myocardial flow. *Basic Research in Cardiology*, 69, 435-446.
- FOLDYNA, B., UDELSON, J. E., KARÁDY, J., BANERJI, D., LU, M. T., MAYRHOFER, T., BITTNER, D. O., MEYERSON, N. M., EMAMI, H., GENDERS, T. S. S., FORDYCE, C. B., FERENCIK, M., DOUGLAS, P. S. & HOFFMANN, U. 2019. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 20, 574-581.
- FRAMINGHAM HEART STUDY. 2020. *About the Framingham Heart Study* [Online]. Available: <http://www.framinghamheartstudy.org/> [Accessed 24.07.2020].
- FREDHOLM, B. B., IJZERMAN, A. P., JACOBSON, K. A., KLOTZ, K. N. & LINDEN, J. 2001. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacological Reviews*, 53, 527-552.

- FREED, B. H., NARANG, A., BHAVE, N. M., CZOBOR, P., MOR-AVI, V., ZARAN, E. R., TURNER, K. M., CAVANAUGH, K. P., CHANDRA, S., TANAKA, S. M., DAVIDSON, M. H., LANG, R. M. & PATEL, A. R. 2013. Prognostic value of normal regadenoson stress perfusion cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 15, 108-117.
- GAO, Z., LI, Z., BAKER, S. P., LASLEY, R. D., MEYER, S., ELZEIN, E., PALLE, V., ZABLOCKI, J. A., BLACKBURN, B. & BELARDINELLI, L. 2001. Novel short-acting A2A adenosine receptor agonists for coronary vasodilation: inverse relationship between affinity and duration of action of A2A agonists. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 298, 209-218.
- GARGIULO, P., DELLEGROTTAGLIE, S., BRUZZESE, D., SAVARESE, G., SCALA, O., RUGGIERO, D., D'AMORE, C., PAOLILLO, S., AGOSTONI, P., BOSSONE, E., SORICELLI, A., CUOCOLO, A., TRIMARCO, B. & PERRONE FILARDI, P. 2013. The prognostic value of normal stress cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation*, 6, 574-582.
- GEMIGNANI, A. S. & ABBOTT, B. G. 2010. The emerging role of the selective A2A agonist in pharmacologic stress testing. *Journal of Nuclear Cardiology*, 17, 494-497.
- GENDERS, T. S., STEYERBERG, E. W., ALKADHI, H., LESCHKA, S., DESBIOLLES, L., NIEMAN, K., GALEMA, T. W., MEIJBOOM, W. B., MOLLET, N. R., DE FEYTER, P. J., CADEMARTIRI, F., MAFFEI, E., DEWEY, M., ZIMMERMANN, E., LAULE, M., PUGLIESE, F., BARBAGALLO, R., SINITSYN, V., BOGAERT, J., GOETSCHALCKX, K., SCHOEPF, U. J., ROWE, G. W., SCHUIJF, J. D., BAX, J. J., DE GRAAF, F. R., KNUUTI, J., KAJANDER, S., VAN MIEGHEM, C. A., MEIJS, M. F., CRAMER, M. J., GOPALAN, D., FEUCHTNER, G., FRIEDRICH, G., KRESTIN, G. P. & HUNINK, M. G. 2011. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *European Heart Journal*, 32, 1316-1330.
- GORENOI, V., SCHÖNERMARK, M. P. & HAGEN, A. 2012. *CT-Koronarangiografie versus konventionelle invasive Koronarangiografie bei der KHK-Diagnostik*, Köln, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI).
- GREENWOOD, J. P., MAREDIA, N., YOUNGER, J. F., BROWN, J. M., NIXON, J., EVERETT, C. C., BIJSTERVELD, P., RIDGWAY, J. P., RADJENOVIC, A., DICKINSON, C. J., BALL, S. G. & PLEIN, S. 2012. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*, 379, 453-460.
- HABERKORN, S. M., HABERKORN, S. I., BÖNNER, F., KELM, M., HOPKIN, G. & PETERSEN, S. E. 2021. Vasodilator Myocardial Perfusion Cardiac Magnetic Resonance Imaging Is Superior to Dobutamine Stress Echocardiography in the Detection of Relevant Coronary Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis on Their Diagnostic Accuracy. *Frontiers Cardiovascular Medicine*, 8, 630846.

- HAGE, F. G., GHIMIRE, G., LESTER, D., MCKAY, J., BLEICH, S., EL-HAJJ, S. & ISKANDRIAN, A. E. 2015. The prognostic value of regadenoson myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*, 22, 1214-1221.
- HAMADAB, S., GOTSCHY, A., KOZERKE, S., LÜSCHER, T. F. & MANKA, R. 2016. Das Herz-MRI in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung. *Cardiovascular Medicine* 19, 139-146.
- HAMM, C. W., ALBRECHT, A., BONZEL, T., KELM, M., LANGE, H., SCHÄCHINGER, V., TERRES, W. & VOELKER, W. 2008. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clinical Research in Cardiology*, 97, 475-512.
- HAUSTEIN, K.-O. 1998. Dipyridamol - sein heutiger Stellenwert. *Deutsches Ärzteblatt International*, 95, 817-820.
- HENDEL, R. C., BATEMAN, T. M., CERQUEIRA, M. D., ISKANDRIAN, A. E., LEPO, J. A., BLACKBURN, B. & MAHMARIAN, J. J. 2005. Initial clinical experience with regadenoson, a novel selective A2A agonist for pharmacologic stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Journal of the American College of Cardiology*, 46, 2069-2075.
- HEROLD, G. 2021. *Innere Medizin*, Köln, Herold.
- HOC, S. 2006. Kardiovaskuläre Erkrankungen: Mit CARRISMA das individuelle Risiko stratifizieren. *Deutsches Ärzteblatt International*, 103, 272.
- HUSAIN, Z., PALANI, G., CABRERA, R., KARTHIKEYAN, A. S., DHANALAKOTA, S., PATHMANATHAN, S., JACOBSEN, G. & ANANTHASUBRAMANIAM, K. 2012. Hemodynamic response, arrhythmic risk, and overall safety of Regadenoson as a pharmacologic stress agent for myocardial perfusion imaging in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma patients. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 28, 1841-1849.
- HUSSAIN, S. T., PAUL, M., PLEIN, S., MCCANN, G. P., SHAH, A. M., MARBER, M. S., CHIRIBIRI, A., MORTON, G., REDWOOD, S., MACCARTHY, P., SCHUSTER, A., ISHIDA, M., WESTWOOD, M. A., PERERA, D. & NAGEL, E. 2012. Design and rationale of the MR-INFORM study: stress perfusion cardiovascular magnetic resonance imaging to guide the management of patients with stable coronary artery disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 14, 65.
- INGKANISORN, W. P., KWONG, R. Y., BOHME, N. S., GELLER, N. L., RHOADS, K. L., DYKE, C. K., PATERSON, D. I., SYED, M. A., ALETRAS, A. H. & ARAI, A. E. 2006. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *Journal of the American College of Cardiology*, 47, 1427-1432.

- IQBAL, F. M., HAGE, F. G., AHMED, A., DEAN, P. J., RASLAN, S., HEO, J. & ISKANDRIAN, A. E. 2012. Comparison of the prognostic value of normal regadenoson with normal adenosine myocardial perfusion imaging with propensity score matching. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*, 5, 1014-1021.
- ISKANDRIAN, A. E., BATEMAN, T. M., BELARDINELLI, L., BLACKBURN, B., CERQUEIRA, M. D., HENDEL, R. C., LIEU, H., MAHMARIAN, J. J., OLMSTED, A., UNDERWOOD, S. R., VITOLA, J. & WANG, W. 2007. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. *Journal of Nuclear Cardiology*, 14, 645-658.
- IWATA, K., NAKAGAWA, S. & OGASAWARA, K. 2014. The Prognostic Value of Normal Stress Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 38, 36-43.
- JAHNKE, C., NAGEL, E., GEBKER, R., KOKOCINSKI, T., KELLE, S., MANKA, R., FLECK, E. & PAETSCH, I. 2007. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*, 115, 1769-1776.
- JUAREZ-OROZCO, L. E., SARASTE, A., CAPODANNO, D., PRESCOTT, E., BALLO, H., BAX, J. J., WIJNS, W. & KNUUTI, J. 2019. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 20, 1198-1207.
- KATTOOR, A. J., KOLKAILAH, A. A., ISKANDER, F., ISKANDER, M., DIEP, L., KHAN, R. & DOUKKY, R. 2020. The prognostic value of regadenoson SPECT myocardial perfusion imaging: The largest cohort to date. *Journal of Nuclear Cardiology*.
- KELLE, S., NAGEL, E. & FLECK, E. 2006. Kardio-MRT. *Der Internist*, 47, 18-27.
- KHOO, J. P., GRUNDY, B. J., STEADMAN, C. D., SONNEX, E. P., COULDEN, R. A. & MCCANN, G. P. 2012. Stress cardiovascular MR in routine clinical practice: referral patterns, accuracy, tolerance, safety and incidental findings. *The British Journal of Radiology*, 85, 851-857.
- KIM, C., KWOK, Y. S., HEAGERTY, P. & REDBERG, R. 2001. Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis. *American Heart Journal*, 142, 934-944.
- KLAUSS, V. 2016. Fraktionelle Flussreserve: Chancen und Grenzen des Verfahrens. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113, 30.

- KNUUTI, J., BALLO, H., JUAREZ-OROZCO, L. E., SARASTE, A., KOLH, P., RUTJES, A. W. S., JÜNI, P., WINDECKER, S., BAX, J. J. & WIJNS, W. 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, 3322-3330.
- KNUUTI, J., WIJNS, W., SARASTE, A., CAPODANNO, D., BARBATO, E., FUNCK-BRENTANO, C., PRESCOTT, E., STOREY, R. F., DEATON, C., CUISSET, T., AGEWALL, S., DICKSTEIN, K., EDVARDBSEN, T., ESCANED, J., GERSH, B. J., SVITIL, P., GILARD, M., HASDAI, D., HATALA, R., MAHFOUD, F., MASIP, J., MUNERETTO, C., VALGIMIGLI, M., ACHENBACH, S., BAX, J. J. & GROUP, E. S. D. 2019. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 41, 407-477.
- KRAMER, C. M., BARKHAUSEN, J., FLAMM, S. D., KIM, R. J. & NAGEL, E. 2013. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 15, 91-101.
- KUIJPERS, D., JANSSEN, C. H., VAN DIJKMAN, P. R. & OUDKERK, M. 2004. Dobutamine stress MRI. Part I. Safety and feasibility of dobutamine cardiovascular magnetic resonance in patients suspected of myocardial ischemia. *European Radiology*, 14, 1823-8.
- LACHMANN, V., HEIMANN, M., JUNG, C., ZEUS, T., VERDE, P. E., KELM, M. & BÖNNER, F. 2019. Feasibility, safety and effectiveness in measuring microvascular resistance with regadenoson. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 71, 299-310.
- LANG, R. M., BADANO, L. P., MOR-AVI, V., AFILALO, J., ARMSTRONG, A., ERNANDE, L., FLACHSKAMPF, F. A., FOSTER, E., GOLDSTEIN, S. A., KUZNETSOVA, T., LANCELLOTTI, P., MURARU, D., PICARD, M. H., RIETZSCHEL, E. R., RUDSKI, L., SPENCER, K. T., TSANG, W. & VOIGT, J. U. 2015. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*, 16, 233-270.
- LETTE, J., TATUM, J. L., FRASER, S., MILLER, D. D., WATERS, D. D., HELLER, G., STANTON, E. B., BOM, H. S., LEPO, J. & NATTEL, S. 1995. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: the Multicenter Dipyridamole Safety Study. *Journal of Nuclear Cardiology*, 2, 3-17.
- LIEU, H. D., SHRYOCK, J. C., VON MERING, G. O., GORDI, T., BLACKBURN, B., OLMSTED, A. W., BELARDINELLI, L. & KERENSKY, R. A. 2007. Regadenoson, a selective A2A adenosine receptor agonist, causes dose-dependent increases in coronary blood flow velocity in humans. *Journal of Nuclear Cardiology*, 14, 514-520.

- MAHMARIAN, J. J., CERQUEIRA, M. D., ISKANDRIAN, A. E., BATEMAN, T. M., THOMAS, G. S., HENDEL, R. C., MOYE, L. A. & OLMSTED, A. W. 2009. Regadenoson Induces Comparable Left Ventricular Perfusion Defects as Adenosine: A Quantitative Analysis From the ADVANCE MPI 2 Trial. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*, 2, 959-968.
- MAIER, R., FRUHWALD, F. M., FÜRNAU, G., KLEIN, W., WATZINGER, N. & WONISCH, M. 2003. Kardiale Magnetresonanztomographie: Anatomie und Planung. *Austrian Journal of Cardiology*, 10, 3-7.
- MONMENEU MENADAS, J. V., LOPEZ-LEREU, M. P., ESTORNELL ERILL, J., GARCIA GONZALEZ, P., IGUAL MUÑOZ, B. & MACEIRA GONZALEZ, A. 2015. Pharmacological stress cardiovascular magnetic resonance: feasibility and safety in a large multicentre prospective registry. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*, 17, 308-315.
- MONTALESCOT, G., SECHTEM, U., ACHENBACH, S., ANDREOTTI, F., ARDEN, C., BUDAJ, A., BUGIARDINI, R., CREA, F., CUISSET, T., DI MARIO, C., FERREIRA, J. R., GERSH, B. J., GITT, A. K., HULOT, J. S., MARX, N., OPIE, L. H., PFISTERER, M., PRESCOTT, E., RUSCHITZKA, F., SABATÉ, M., SENIOR, R., TAGGART, D. P., VAN DER WALL, E. E., VRINTS, C. J., ZAMORANO, J. L., ACHENBACH, S., BAUMGARTNER, H., BAX, J. J., BUENO, H., DEAN, V., DEATON, C., EROL, C., FAGARD, R., FERRARI, R., HASDAI, D., HOES, A. W., KIRCHHOF, P., KNUUTI, J., KOLH, P., LANCELLOTTI, P., LINHART, A., NIHOYANNOPOULOS, P., PIEPOLI, M. F., PONIKOWSKI, P., SIRNES, P. A., TAMARGO, J. L., TENDERA, M., TORBICKI, A., WIJNS, W., WINDECKER, S., KNUUTI, J., VALGIMIGLI, M., BUENO, H., CLAEYS, M. J., DONNER-BANZHOF, N., EROL, C., FRANK, H., FUNCK-BRENTANO, C., GAEMPERLI, O., GONZALEZ-JUANATEY, J. R., HAMILOS, M., HASDAI, D., HUSTED, S., JAMES, S. K., KERVINEN, K., KOLH, P., KRISTENSEN, S. D., LANCELLOTTI, P., MAGGIONI, A. P., PIEPOLI, M. F., PRIES, A. R., ROMEO, F., RYDÉN, L., SIMOONS, M. L., SIRNES, P. A., STEG, P. G., TIMMIS, A., WIJNS, W., WINDECKER, S., YILDIRIR, A. & ZAMORANO, J. L. 2013. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 34, 2949-3003.
- NAGEL, E., BAUER, W., SECHTEM, U., SCHULZ-MENGER, J., SILBER, S., VOIGTLÄNDER, T., MOSHAGE, W., KRAMER, H. H., ERTL, G., FLECK, E. & UNTER MITARBEIT DER DT. GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE, K. 2007. Klinische Indikationen für die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR). *Clinical Research in Cardiology Supplements*, 2, 77-96.

- NAGEL, E., GREENWOOD, J. P., MCCANN, G. P., BETTENCOURT, N., SHAH, A. M., HUSSAIN, S. T., PERERA, D., PLEIN, S., BUCCIARELLI-DUCCI, C., PAUL, M., WESTWOOD, M. A., MARBER, M., RICHTER, W.-S., PUNTMANN, V. O., SCHWENKE, C., SCHULZ-MENGER, J., DAS, R., WONG, J., HAUSENLOY, D. J., STEEN, H. & BERRY, C. 2019. Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*, 380, 2418-2428.
- NAGEL, E., LEHMKUHL, H. B., BOCKSCH, W., KLEIN, C., VOGEL, U., FRANTZ, E., ELLMER, A., DREYSSE, S. & FLECK, E. 1999. Noninvasive Diagnosis of Ischemia-Induced Wall Motion Abnormalities With the Use of High-Dose Dobutamine Stress MRI: Comparison With Dobutamine Stress Echocardiography. *Circulation*, 99, 763-770.
- NGUYEN, K. L., BANDETTINI, W. P., SHANBHAG, S., LEUNG, S. W., WILSON, J. R. & ARAI, A. E. 2014. Safety and tolerability of regadenoson CMR. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 15, 753-760.
- NIXDORFF, U., WAGNER, S., ERBEL, R., WEITZEL, P., MOHR-KAHALY, S. & MEYER, J. 1995. Normalwerte für die Dobutamin-Streßechokardiographie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 120, 1761-1767.
- PATEL, M., MOR-AVI, V., NATHAN, S., LANG, R. & PATEL, A. 2015. Diagnostic performance of regadenoson stress CMR for detection of coronary artery. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 17, 94-95.
- PENNELL, D. J. 2004. Cardiovascular magnetic resonance and the role of adenosine pharmacologic stress. *The American Journal of Cardiology*, 94, 26D-31D; discussion 31D-32D.
- PENNELL, D. J., SECHTEM, U. P., HIGGINS, C. B., MANNING, W. J., POHOST, G. M., RADEMAKERS, F. E., VAN ROSSUM, A. C., SHAW, L. J. & YUCEL, E. K. 2004. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *European Heart Journal*, 25, 1940-1965.
- PENNELL, D. J., UNDERWOOD, S. R., ELL, P. J., SWANTON, R. H., WALKER, J. M. & LONGMORE, D. B. 1990. Dipyridamole magnetic resonance imaging: a comparison with thallium-201 emission tomography. *British Heart Journal*, 64, 362-369.
- PIJLS, N. H. J., DE BRUYNE, B., PEELS, K., VAN DER VOORT, P. H., BONNIER, H. J. R. M., BARTUNEK, J. & KOOLEN, J. J. 1996. Measurement of Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Coronary-Artery Stenoses. *New England Journal of Medicine*, 334, 1703-1708.
- PILZ, G., JESKE, A., KLOS, M., ALI, E., HOEFLING, B., SCHECK, R. & BERNHARDT, P. 2008. Prognostic value of normal adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *The American Journal of Cardiology*, 101, 1408-1412.

- PRENNER, B. M., BUKOFZER, S., BEHM, S., FEAHENY, K. & MCNUTT, B. E. 2012. A randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the safety and tolerability of regadenoson in subjects with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Nuclear Cardiology*, 19, 681-692.
- PUJADAS, S., REDDY, G. P., WEBER, O., LEE, J. J. & HIGGINS, C. B. 2004. MR imaging assessment of cardiac function. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 19, 789-799.
- REEH, J., THERMING, C. B., HEITMANN, M., HØJBERG, S., SØRUM, C., BECH, J., HUSUM, D., DOMINGUEZ, H., SEHESTEDT, T., HERMANN, T., HANSEN, K. W., SIMONSEN, L., GALATIUS, S. & PRESCOTT, E. 2019. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *European Heart Journal*, 40, 1426-1435.
- REYES, E., STAEHR, P., OLMSTED, A., ZENG, D., BLACKBURN, B., CERQUEIRA, M. D. & UNDERWOOD, S. R. 2011. Effect of body mass index on the efficacy, side effect profile, and plasma concentration of fixed-dose regadenoson for myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*, 18, 620-627.
- ROTH, G. A., JOHNSON, C., ABAJOBIR, A., ABD-ALLAH, F., ABERA, S. F., ABYU, G., AHMED, M., AKSUT, B., ALAM, T., ALAM, K., ALLA, F., ALVIS-GUZMAN, N., AMROCK, S., ANSARI, H., ÄRNLÖV, J., ASAYESH, H., ATEY, T. M., AVILA-BURGOS, L., AWASTHI, A., BANERJEE, A., BARAC, A., BÄRNIGHAUSEN, T., BARREGARD, L., BEDI, N., BELAY KETEMA, E., BENNETT, D., BERHE, G., BHUTTA, Z., BITEW, S., CARAPETIS, J., CARRERO, J. J., MALTA, D. C., CASTAÑEDA-ORJUELA, C. A., CASTILLO-RIVAS, J., CATALÁ-LÓPEZ, F., CHOI, J.-Y., CHRISTENSEN, H., CIRILLO, M., COOPER, L., JR., CRIQUI, M., CUNDIFF, D., DAMASCENO, A., DANDONA, L., DANDONA, R., DAVLETOV, K., DHARMARATNE, S., DORAIRAJ, P., DUBEY, M., EHRENKRANZ, R., EL SAYED ZAKI, M., FARAON, E. J. A., ESTEGHAMATI, A., FARID, T., FARVID, M., FEIGIN, V., DING, E. L., FOWKES, G., GEBREHIWOT, T., GILLUM, R., GOLD, A., GONA, P., GUPTA, R., HABTEWOLD, T. D., HAFEZI-NEJAD, N., HAILU, T., HAILU, G. B., HANKEY, G., HASSEN, H. Y., ABATE, K. H., HAVMOELLER, R., HAY, S. I., HORINO, M., HOTEZ, P. J., JACOBSEN, K., JAMES, S., JAVANBAKHT, M., JEEMON, P., JOHN, D., JONAS, J., KALKONDE, Y., KARIMKHANI, C., KASAEIAN, A., KHADER, Y., KHAN, A., KHANG, Y.-H., KHERA, S., KHOJA, A. T., KHUBCHANDANI, J., KIM, D., KOLTE, D., KOSEN, S., KROHN, K. J., KUMAR, G. A., KWAN, G. F., LAL, D. K., LARSSON, A., LINN, S., LOPEZ, A., LOTUFO, P. A., EL RAZEK, H. M. A., et al. 2017. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*, 70, 1-25.

- SCHULZ-MENGER, J., BLUEMKE, D. A., BREMERICH, J., FLAMM, S. D., FOGEL, M. A., FRIEDRICH, M. G., KIM, R. J., VON KNOBELSDORFF-BRENKENHOFF, F., KRAMER, C. M., PENNELL, D. J., PLEIN, S. & NAGEL, E. 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, 35-54.
- SCHWITTER, J., WACKER, C. M., WILKE, N., AL-SAAD, N., SAUER, E., HUETTLE, K., SCHÖNBERG, S. O., DEBL, K., STROHM, O., AHLSTROM, H., DILL, T., HOEBEL, N. & SIMOR, T. 2012. Superior diagnostic performance of perfusion-cardiovascular magnetic resonance versus SPECT to detect coronary artery disease: The secondary endpoints of the multicenter multivendor MR-IMPACT II (Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary Artery Disease Trial). *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 14, 61.
- SCHWITTER, J., WACKER, C. M., WILKE, N., AL-SAAD, N., SAUER, E., HUETTLE, K., SCHÖNBERG, S. O., LUCHNER, A., STROHM, O., AHLSTROM, H., DILL, T., HOEBEL, N. & SIMOR, T. 2013. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *European Heart Journal*, 34, 775-781.
- SECHTEM, U., ACHENBACH, S., GITT, A. K., NIKOLAUS, M., KELM, M. & SCHÄCHINGER, V. 2013. *ESC Pocket Guidelines: Management der stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK)*, Grünwald, Börm Bruckmeier Verlag GmbH.
- SHAH, D. J., KIM, H. W. & KIM, R. J. 2009. Evaluation of ischemic heart disease. *Heart Failure Clinics*, 5, 315-332.
- SICARI, R., NIHOYANNOPOULOS, P., EVANGELISTA, A., KASPRZAK, J., LANCELLOTTI, P., POLDERMANS, D., VOIGT, J.-U., ZAMORANO, J. L. & ECHOCARDIOGRAPHY, O. B. O. T. E. A. O. 2008. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) *European Journal of Echocardiography*, 9, 415-437.
- SOMMER, T., HOFER, U., OMRAN, H. & SCHILD, H. 2002. Stress-Cine-MRT zur Primärdiagnostik der koronaren Herzkrankheit. *RöFo: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 174, 605-613.
- STATISTISCHES BUNDESAMT. 2018. *Todesursachen* [Online]. Available: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html [Accessed 22.07.2020].
- TAKX, R. A., BLOMBERG, B. A., EL AIDI, H., HABETS, J., DE JONG, P. A., NAGEL, E., HOFFMANN, U. & LEINER, T. 2015. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 8.

- THYGESEN, K., ALPERT, J. S., JAFFE, A. S., CHAITMAN, B. R., BAX, J. J., MORROW, D. A., WHITE, H. D. & GROUP, E. S. D. 2018. Fourth universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*, 40, 237-269.
- TONINO, P. A. L., DE BRUYNE, B., PIJLS, N. H. J., SIEBERT, U., IKENO, F., VAN 'T VEER, M., KLAUSS, V., MANOHARAN, G., ENGSTRØM, T., OLDROYD, K. G., VER LEE, P. N., MACCARTHY, P. A. & FEARON, W. F. 2009. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *New England Journal of Medicine*, 360, 213-224.
- UNIVERSITÄTSKLINIKUM DÜSSELDORF. 2020. *Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR): Myokardiale Ischämiediagnostik / Vitalitätsdiagnostik* [Online]. Available: <https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/klinik-fuer-kardiologie-pneumologie-und-angiologie/klinik/klinikbereiche/funktionsbereiche/cardiovascular-magnetic-resonance-cmr> [Accessed 14.07.2020].
- VASU, S., BANDETTINI, W. P., HSU, L.-Y., KELLMAN, P., LEUNG, S., MANCINI, C., SHANBHAG, S. M., WILSON, J., BOOKER, O. J. & ARAI, A. E. 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, 85-94.
- VINCENTI, G., MASCI, P. G., MONNEY, P., RUTZ, T., HUGELSHOFER, S., GAXHERRI, M., MULLER, O., IGLESIAS, J. F., EECKHOUT, E., LORENZONI, V., PELLATON, C., SIERRA, C. & SCHWITTER, J. 2017. Stress Perfusion CMR in Patients With Known and Suspected CAD: Prognostic Value and Optimal Ischemic Threshold for Revascularization. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*, 10, 526-537.
- VON KNOBELSDORFF, F. 2019. Vergleich von Herz-MRT und Herzkatheter (+FFR) zur Therapiesteuerung bei stabiler Angina pectoris (MR-INFORM). *Der Kardiologe*, 13, 331-334.
- WAHL, A., PAETSCH, I., GOLLESCH, A., ROETHEMEYER, S., FOELL, D., GEBKER, R., LANGRECK, H., KLEIN, C., FLECK, E. & NAGEL, E. 2004. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases. *European Heart Journal*, 25, 1230-1236.
- WATKINS, S., MCGEOCH, R., LYNE, J., STEEDMAN, T., GOOD, R., MCLAUGHLIN, M. J., CUNNINGHAM, T., BEZLYAK, V., FORD, I., DARGIE, H. J. & OLDROYD, K. G. 2009. Validation of magnetic resonance myocardial perfusion imaging with fractional flow reserve for the detection of significant coronary heart disease. *Circulation*, 120, 2207-2213.
- WILSON, P. W. F., D'AGOSTINO, R. B., LEVY, D., BELANGER, A. M., SILBERSHATZ, H. & KANNEL, W. B. 1998. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*, 97, 1837-1847.

- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2020. *Cardiovascular Diseases* [Online]. Available: [https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/ - tab=tab_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/) [Accessed 13.07.2020].
- ZOGHBI, G. J. & ISKANDRIAN, A. E. 2012. Selective adenosine agonists and myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*, 19, 126-141.
- ZYLKA-MENHORN, V. 2019. Europäischer Kardiologenkongress: Die koronare Herzerkrankung ist „alles andere als stabil“. *Deutsches Ärzteblatt International*, 116, 1656-1660.

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt folgenden Personen:

PD Dr. med. Florian Bönner, der mich als Doktorvater bei allen Schritten des Projekts stets freundlich, offen und konstruktiv unterstützt hat. Seine kritischen Kommentare, hilfreichen Anmerkungen und zielführenden Ideen haben maßgeblich zum Gelingen der vorliegenden Promotionsarbeit beigetragen.

Dr. med. Fabian Nienhaus, der viel Zeit und Energie in die Betreuung meiner Arbeit investiert hat und dessen Engagement, Fachwissen und kompetente Unterstützung außerordentlich hilfreich waren.

Dr. med. Patrick Behm, der mich vor allem zu Beginn des Projekts begleitet hat, mir wertvolle Anregungen gab und mich stets ermutigte und unterstützte.

Meinen Eltern *Hildegard und Jürgen* und meinen Brüdern *Konstantin und Christian* für die uneingeschränkte Hilfe und Förderung in allen Bereichen.

Meinem Partner *Yannik* für seine liebevolle Unterstützung und aufbauende Zuwendung.

Meiner besten Freundin und Mitbewohnerin *Regina* für ihren Beistand und ihre Motivation.