

Aus dem  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen  
Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart  
Abteilung Kardiologie und Angiologie

**Vollautomatisierte myokardiale Perfusionsquantifizierung  
mittels kardialer Regadenoson-Stress-  
Magnetresonanztomographie**

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

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

**vorgelegt von  
Lorenz, Marie Karoline  
2026**

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor. Dr. H. Mahrholdt

2. Berichterstatter: Professorin Dr. K. Müller

Tag der Disputation: 05.05.2026

*Meinen Eltern gewidmet*

## Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | 6  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | 7  |
| <b>1. Einleitung und Hintergrund</b> .....  | 8  |
| <b>1.1 Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie</b> .....                    | 8  |
| <b>1.2 Technische Grundlagen der Stress-CMR</b> .....                             | 8  |
| <b>1.3 Die Quantifizierung der Perfusionsanalyse</b> .....                        | 9  |
| <b>1.4 Die Bedeutung der Wahl des Vasodilatators</b> .....                        | 10 |
| <b>1.5. Ziele der Studie</b> .....  | 12 |
| <b>2. Material und Methodik</b> .....   | 14 |
| <b>2.1 Fallzahlschätzung</b> .....  | 14 |
| <b>2.2 Studiendesign</b> .....  | 14 |
| <b>2.3 Durchführung der CMR-Untersuchung</b> .....                                | 16 |
| <b>2.4 Untersuchungsprotokolle</b> .....  | 17 |
| <b>2.5 Pharmakologischer Stress und Kontrastmittelgabe</b> .....                  | 18 |
| <b>2.6 Bildakquisition und Datenauswertung</b> .....                              | 19 |
| <b>2.6.1 Bildakquisition</b> .....  | 19 |
| <b>2.6.2 Quantitative Perfusionsanalyse</b> .....                                 | 19 |
| <b>2.6.3 Datenerhebung</b> .....  | 20 |
| <b>2.7 Statistische Analyse</b> .....   | 21 |
| <b>2.8 Ethische Aspekte und Datenschutz</b> .....                                 | 22 |
| <b>3. Ergebnisse</b> .....  | 23 |
| <b>3.1 Patientencharakteristika und Basisdaten</b> .....                          | 23 |
| <b>3.2. Vergleich Regadenoson vs. Adenosin im 10-minütigem Pausenintervall</b> 29 |    |
| <b>3.3 Einfluss des Pausenintervalls auf MBF und MPR unter Regadenoson</b> ....   | 32 |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>3.4 Protokollanpassungen: Praktische und evidenzbasierte Strategien.....</b>                       | <b>37</b> |
| <b>3.4.1 Verlängerung des Pausenintervalls .....</b>  | <b>38</b> |
| <b>3.4.2 Umstellung des Untersuchungsprotokolls .....</b>   | <b>39</b> |
| <b>3.4.3 Aminophyllin-Gabe zur Antagonisierung.....</b>   | <b>40</b> |
| <b>3.4.4 Wahl des Vasodilatators (Adenosin vs. Regadenoson) .....</b>                                 | <b>41</b> |
| <b>3.4.5 Fazit.....</b>   | <b>43</b> |
| <b>3.5 Validierung durch zweite Ruheperfusion .....</b>   | <b>45</b> |
| <b>3.6 Adenosin Vergleichsgruppe .....</b>  | <b>45</b> |
| <b>3.7 Ruhe-Stress-Ruhe-Protokoll .....</b>   | <b>47</b> |
| <b>4. Diskussion .....</b>  | <b>50</b> |
| <b>4.1. Pharmakokinetische Unterschiede von Regadenoson .....</b>                                     | <b>50</b> |
| <b>4.2 Vergleich früherer Studien zum Untersuchungsprotokoll unter<br/>    Regadenoson .....</b>      | <b>51</b> |
| <b>4.3 Klinische Implikationen einer unterschätzten Perfusionsreserve .....</b>                       | <b>52</b> |
| <b>4.3.1 Auswirkungen auf diagnostische Genauigkeit.....</b>  | <b>52</b> |
| <b>4.3.2 Fehlklassifizierung von mikrovaskulärer Dysfunktion .....</b>                                | <b>53</b> |
| <b>4.3.3 Prognostische Relevanz der MPR für Diagnostik und<br/>        Therapieentscheidung .....</b> | <b>53</b> |
| <b>5. Zusammenfassung .....</b>   | <b>54</b> |
| <b>6. Literaturverzeichnis.....</b>   | <b>57</b> |
| <b>7. Erklärungen zum Eigenanteil .....</b>   | <b>61</b> |
| <b>8. Veröffentlichungen .....</b>  | <b>62</b> |
| <b>9. Danksagungen .....</b>  | <b>63</b> |

## **Abbildungsverzeichnis**

|                           |    |
|---------------------------|----|
| <b>Abbildung 1</b> .....  | 15 |
| <b>Abbildung 2</b> .....  | 17 |
| <b>Abbildung 3</b> .....  | 18 |
| <b>Abbildung 4</b> .....  | 20 |
| <b>Abbildung 5</b> .....  | 30 |
| <b>Abbildung 6</b> .....  | 31 |
| <b>Abbildung 7</b> .....  | 32 |
| <b>Abbildung 8</b> .....  | 33 |
| <b>Abbildung 9</b> .....  | 33 |
| <b>Abbildung 10</b> ..... | 34 |
| <b>Abbildung 11</b> ..... | 35 |
| <b>Abbildung 12</b> ..... | 35 |
| <b>Abbildung 13</b> ..... | 36 |
| <b>Abbildung 14</b> ..... | 47 |
| <b>Abbildung 15</b> ..... | 49 |

## **Tabellenverzeichnis**

|                        |    |
|------------------------|----|
| <b>Tabelle 1</b> ..... | 11 |
| <b>Tabelle 2</b> ..... | 24 |

## Abkürzungsverzeichnis

|       |   |
|-------|---|
| AIF   | Arterial Input Function   |
| AHA   | American Heart Association  |
| BSA   | Body Surface Area (Körperoberfläche)                                      |
| CMD   | Koronare Mikrovaskuläre Dysfunktion                                       |
| CMR   | Cardiovascular Magnetic Resonance<br>(Kardiale Magnetresonanztomographie) |
| FFR   | Fractional Flow Reserve   |
| HF    | Herzfrequenz  |
| IQR   | Interquartilsabstand  |
| i.v.  | Intravenös  |
| LV    | Left Ventricle (Linker Ventrikel)   |
| MBF   | Myokardialer Blutfluss  |
| MPR   | Myokardiale Perfusionsreserve   |
| PET   | Positronen-Emissions-Tomographie  |
| RSR   | Ruhe-Stress-Ruhe-Protokoll  |
| SCMR  | Society for Cardiovascular Magnetic<br>Resonance                          |
| SPECT | Single Photon Emission Computed<br>Tomography                             |
| mmHg  | Millimeter Quecksilbersäule   |
| QP    | Quantitative Perfusion  |

## **1. Einleitung und Hintergrund**

### **1.1 Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie**

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) hat sich in den letzten Jahren als Schlüsseltechnologie der modernen Kardiologie etabliert. Ihre Fähigkeit, detaillierte Informationen über die Struktur und Funktion des Herzens zu liefern – und das ohne ionisierende Strahlung – macht sie zu einem unverzichtbaren diagnostischen Instrument. Sie wird zunehmend zur Diagnose, Risikostratifizierung und Therapieplanung bei einer Vielzahl kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt und hat entsprechend an leitliniengestützter Relevanz gewonnen (Lange et al., 2025, Vrints et al., 2024, Pons-Lladó, Kellmann, 2022). Insbesondere zur Beurteilung der ischämischen Herzkrankheit hat sich die CMR als äußerst wertvoll erwiesen, da sie eine umfassende Analyse der myokardialen Funktion, Perfusion und Gewebecharakterisierung ermöglicht (Gulati et al., 2021).

Eine besondere Rolle spielt hierbei die Stress-CMR, die es erlaubt, Myokardischämien zu identifizieren – also Zustände, bei denen das Herzmuskelgewebe aufgrund unzureichender Durchblutung nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt wird (Kramer et al., 2022). Hierdurch können hämodynamisch relevante Stenosen der Koronararterien oder auch eine Dysfunktion der koronaren Mikrovaskulatur erkannt werden. Damit ermöglicht die Stress-CMR eine nicht-invasive Risikostratifizierung und Therapiesteuerung bei Patient:innen mit vermuteter oder bekannter koronarer Herzkrankheit (Greenwood et al, 2012).

Die myokardiale Hyperämie wird im Rahmen der Stress-CMR durch die intravenöse Gabe eines Vasodilatators induziert. Hierfür wurde in der Vergangenheit überwiegend Adenosin eingesetzt. Seit wenigen Jahren steht Regadenoson als Alternative zur Verfügung (Kramer et al., 2022).

### **1.2 Technische Grundlagen der Stress-CMR**

Die myokardiale Perfusionsbildgebung ermöglicht die Darstellung der Kontrastmittelpassage durch das Herzmuskelgewebe (Myokard) und erlaubt so eine Beurteilung der myokardialen Durchblutung (Wagner et al., 2003). Um eine repräsentative Abbildung des linken Ventrikels zu gewährleisten, werden pro Herzzyklus mehrere Schichten (Slices) mit hoher zeitlicher Auflösung akquiriert.

Die konkrete Sequenzgestaltung kann je nach Scanner-Hersteller variieren, folgt jedoch einem gemeinsamen Grundprinzip. Durch einen Sättigungs-Vorimpuls (saturation prepulse) wird eine T1-Gewichtung erzeugt, welche die Signalintensität bei Durchtritt des T1-verkürzenden Gadolinium-haltigen Kontrastmittels erhöht und somit perfusionsabhängige Unterschiede sichtbar macht (Kellman et al., 2016).

Der primäre klinische Anwendungsbereich der myokardialen Perfusionsbildgebung liegt in der Diagnostik von Ischämie und damit hämodynamisch relevanter Stenosen der Koronararterien oder Erkrankungen der koronaren Mikrovaskulatur. Hierfür wird ein pharmakologisches Stressprotokoll unter Verwendung eines Vasodilatators (z. B. Adenosin oder Regadenoson) eingesetzt. Das zugrunde liegende physiologische Prinzip ähnelt dem nuklearmedizinischen Verfahren. Unter maximaler Vasodilatation erhöht sich die Myokarddurchblutung in gesunden Arealen deutlich, während in Versorgungsgebieten relevant stenosierter Koronargefäße nur ein geringer oder gar kein Flussanstieg zu beobachten ist (Patel et al., 2021).

Die kardiale MRT bietet ohne Einsatz ionisierender Strahlung eine schonendere und problemlos wiederholbare Alternative zu nuklearmedizinischen Methoden. Im Gegensatz zu radioaktiven Tracern zeigt die MRT kein Plateau-Phänomen bei höheren Flussraten, was eine präzisere Differenzierung auch bei hoher Perfusion ermöglicht. Im klinischen Alltag erfolgt bisher jedoch meist eine visuelle Beurteilung der Kontrastmittelverteilung. In wissenschaftlichen Studien wird die Perfusion häufig (semi-)quantitativ ausgewertet, etwa über die Analyse der Kontrastmittelkinetik mittels Upslope-Kurven oder anderen mathematischen Modellen (Lee et al., 2004).

### **1.3 Die Quantifizierung der Perfusionsanalyse**

In den letzten Jahren wurde die kardiale Magnetresonanztomographie durch die Entwicklung neuer Sequenzen entscheidend weiterentwickelt. So ist seit Kurzem neben der visuellen Beurteilung auch eine voll-automatisierte quantitative Analyse der myokardialen Perfusion möglich. Die zugrundeliegende Auswertung, einschließlich der auf künstlicher Intelligenz basierenden Segmentierung und Konturierung des Myokards, erfolgt dabei vollautomatisch und liefert innerhalb kurzer Zeit zuverlässige Ergebnisse (Kellman et al., 2016).

Die automatisierte Stress-Perfusionsanalyse stellt eine objektive Ergänzung der sonst subjektiven visuellen/qualitativen Interpretation der Perfusionsbildgebung dar (Kellman & Arai, 2007; Kellman et al., 2016). Grundlage der Quantifizierung bildet das Central-Volume-Prinzip, das ursprünglich zur Bestimmung des Blutflusses entwickelt wurde (Zierler, 1962). Dabei wird das Kontrastmittel intravenös appliziert und anschließend dessen Konzentration an einem definierten Messpunkt erfasst. Aus dem Verhältnis von Injektion zu Detektion kann durch Modellierung der myokardiale Blutfluss berechnet werden. Die Umsetzung dieses Prinzips in der klinischen CMR ist technisch anspruchsvoll, da myokardiale Signalverläufe zeitlich variieren. Zur exakten Bestimmung des Gewebedurchflusses werden daher Dekonvolutionstechniken angewendet, die komplexe Signalverarbeitungsalgorithmen einschließen. In der vorliegenden Arbeit kam eine neue CMR-Sequenz von „Siemens Healthineers“ zum Einsatz, die auf der Erfassung der Signalintensität im Myokard in Relation zur „Arterial Input Funktion (AIF)“ basiert (Kellman et al., 2016).

Hierbei werden neben hochauflösenden Perfusionsaufnahmen auch niedrigauflösende „Bloodpool“-Bilder aufgenommen, die zur Schätzung der AIF im linken Ventrikel dienen. Die AIF wird über eine automatisierte Segmentierung ermittelt und in Kombination mit den aus dem Myokard extrahierten Zeit-Konzentrations-Kurven zur Berechnung des MBF mittels Tracer-Kinetik-Modellierung herangezogen. Ergänzend kommt ein Bewegungs-korrigiertes freies Atemschema (MOCO) zur Anwendung, das Bewegungsartefakte minimiert (Kellman et al., 2005). Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt sowohl in Form quantitativer Farbkarten als auch als tabellarische Auswertungen relevanter Perfusionsparameter. Hierzu zählen der myokardiale Blutfluss (MBF) während Hyperämie und in Ruhe sowie dessen Verhältnis, die sogenannte myokardiale Perfusionsreserve (MPR). Dank vollautomatisierter Methodik hat die myokardiale Blutflussquantifizierung das Potenzial, in naher Zukunft in den klinischen Alltag integriert zu werden (vgl. Abbildung 4).

#### **1.4 Die Bedeutung der Wahl des Vasodilatators**

Die Möglichkeit, eine pharmakologisch induzierte Hyperämie zu erzeugen, ist ein zentraler Bestandteil der Stress-CMR. Hierbei werden Medikamente eingesetzt, die eine Erhöhung des Blutflusses im Herzen bewirken, um so eine Belastungsischämie

aufzudecken. Es stehen verschiedene Vasodilatoren zur Verfügung, die auf unterschiedliche Weise die Koronargefäße erweitern und den Blutfluss steigern. Traditionell wird hierfür in der Stress-CMR der Wirkstoff Adenosin eingesetzt. Seit einigen Jahren steht Regadenoson als Alternative zur Verfügung. Für beide Substanzen bestehen bestimmte Einschränkungen. Ihr Einsatz kann mit Nebenwirkungen verbunden sein (Kramer et al., 2020).

**Tabelle 1**

| <b>Eigenschaft</b>        | <b>Adenosin</b>  | <b>Regadenoson</b>                               |
|---------------------------|--|--|
| <b>Rezeptoraffinität</b>  | A1, A2A, A2B, A3   | A2A  |
| <b>Hauptwirkung</b>       | Vasodilatation, AV-Blockade                              | Selektive Vasodilatation                         |
| <b>Halbwertszeit</b>      | <10 Sekunden   | 2-4 Minuten                                      |
| <b>Verabreichungsform</b> | Kontinuierliche Infusion                                 | Einmalige Bolusinjektion                         |
| <b>Nebenwirkungen</b>     | Häufiger aufgrund weniger selektiver Rezeptoraktivierung | Geringer aufgrund selektiver Rezeptoraktivierung |
| <b>Aufhebende Wirkung</b> | Koffein, Theophyllin                                     | Koffein, Theophyllin                             |

Vergleich der Wirkungsweisen von Adenosin und Regadenoson (Al Jaroudi, Iskandrian Ami, 2009)

Regadenoson hat sich als eine attraktive Alternative zu traditionellen Vasodilatoren etabliert. Regadenoson ist ein selektiver A2A-Adenosin-Rezeptor-Agonist, der spezifisch an die A2A-Rezeptoren in den Koronargefäßen bindet und so eine Vasodilatation bewirkt. Im Vergleich zu Adenosin bietet Regadenoson mehrere Vorteile, darunter eine einfachere und schnellere Applikation als Bolusinjektion, eine geringere Inzidenz von Nebenwirkungen wie Bronchospasmus und eine vorhersagbarere Wirkung (Al Jaroudi, Iskandrian Ami, 2009). Diese Eigenschaften machen Regadenoson zu einer praktikablen Option für die Stress-CMR, insbesondere bei Patienten, bei denen Adenosin kontraindiziert (z.B. obstruktive Lungenerkrankung) ist oder schlecht vertragen wird (Johnson et al., 2003). Trotz der Vorteile von Regadenoson gibt es wichtige Aspekte, die bei der Durchführung von Stress-CMR-Untersuchungen mit diesem Vasodilatator berücksichtigt werden müssen. Aktuelle Empfehlungen zur Durchführung der Stress-CMR basieren häufig auf Protokollen, die für Adenosin etabliert und optimiert wurden. Diese allgemeinen Stress-CMR-Protokolle

empfehlen einen einheitlichen Untersuchungsablauf, unabhängig davon, welcher Vasodilatator verwendet wird (Kramer et al., 2020).

Es gibt jedoch zunehmend Hinweise darauf, dass die unterschiedlichen pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften der verschiedenen Vasodilatoren möglicherweise angepasste Untersuchungsprotokolle erfordern, um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten und die Anzahl falsch-positiver Resultate zu reduzieren (Moutzoukis et al., 2024). Insbesondere beim Regadenoson-Stress gibt es Bedenken hinsichtlich der optimalen Zeitplanung der Ruhe- und Stress-Perfusionsmessungen. Retrospektive Daten deuten darauf hin, dass es bei der Regadenoson-Stress-CMR zu einer Überschätzung der Ruheperfusion kommen kann, insbesondere wenn die Ruhe-Messung zu früh nach der Stress-Phase erfolgt (Moutzoukis et al., 2024). Diese Überschätzung der Ruheperfusion kann zu einer Unterschätzung der MPR führen, einem wichtigen Parameter zur Diagnose einer obstruktiven epikardialen KHK (Catania et al., 2025, Kwong et al., 2021). Darüber hinaus ist die MPR ein Diagnose-Kriterium für eine koronare mikrovaskuläre Dysfunktion, sodass eine falsch-niedrige MPR irrtümlich zur Fehldiagnose einer mikrovaskulären Dysfunktion führen könnte (Kotecha et al., 2019).

### **1.5. Ziele der Studie**

Die Ursache für die potenzielle Überschätzung der Ruheperfusion liegt vermutlich in der längeren Wirkdauer von Regadenoson im Vergleich zu Adenosin. Regadenoson hat eine höhere Affinität zum A<sub>2A</sub>-Rezeptor als Adenosin und wird langsamer abgebaut, was zu einer länger andauernden Vasodilatation führt. Wenn die Ruheperfusion zu früh nach der Stress-Phase gemessen wird, besteht die Möglichkeit, dass die Koronargefäße noch nicht vollständig in ihren basalen Ruhe-Zustand zurückgekehrt sind. Dies kann zu einer überschätzten Ruheperfusion führen und somit die diagnostische Aussagekraft der Untersuchung erheblich beeinträchtigen.

Um diese Problematik zu berücksichtigen, ist es von entscheidender Bedeutung, das optimale Untersuchungsprotokoll für die quantitative Myokardperfluationsanalyse mittels Regadenoson-Stress-CMR zu definieren. Dies beinhaltet die Identifikation des optimalen Ablaufs bzw. der optimalen Dauer des Pausenintervalls zwischen Stress- und Ruheperfusion, um sicherzustellen, dass die Ruheperfusion tatsächlich den basalen Blutfluss in Ruhe widerspiegelt.

Die vorliegende Studie zielt darauf ab, die optimale Dauer des Pausenintervalls zwischen der Stress- und Ruheperfusion zu identifizieren, um eine möglichst genaue Messung der Ruheperfusion zu gewährleisten und falsch-positive Ergebnisse zu minimieren. Durch die Optimierung des Untersuchungsprotokolls soll die Genauigkeit der MPR-Messung erhöht und die Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Befunde verringert werden.

## **2. Material und Methodik**

### **2.1 Fallzahlschätzung**

Die Fallzahlschätzung basiert auf einer retrospektiven Pilotstudie im Rahmen des *Stuttgarter Registers für myokardiale Perfusion*. In dieser Studie wurde die MPR einer Gruppe von 15 Patienten, die ein Adenosin-Stress-CMR erhielten, mit der MPR einer alters- und geschlechtsgleichen Gruppe von 15 Patienten verglichen, bei denen ein Regadenoson-Stress-CMR gemäß Routineprotokoll (10-minütige Pause zwischen Stress- und Ruheperfusion) durchgeführt wurde. Dabei zeigte sich in der Regadenoson-Gruppe eine um 36 % niedrigere MPR als in der Adenosin-Gruppe ( $2,1 \pm 0,6$  vs.  $3,3 \pm 0,8$ ) (Moutzoukis et al., 2024).

Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurde eine Fallzahlschätzung mit der Software G\*Power durchgeführt. Hierfür wurden folgende Annahmen getroffen: zweiseitiger t-Test, Effektstärke nach Cohen  $d = 1,697$ , Power = 0,95, Signifikanzniveau = 0,05. Unter Berücksichtigung potenzieller Ausschlusskriterien, wie das Vorliegen myokardialer Narben oder Bildartefakte nach der CMR-Untersuchung, ergab sich eine angestrebte Fallzahl von 20 Patienten pro Gruppe (Adenosin bzw. Regadenoson) für den primären Vergleich der Ruheperfusion 1 versus Ruheperfusion 2 bei einem 10-minütigen Pausenintervall.

Für den explorativen Teil dieser Studie, in dem die optimale Pausendauer zwischen Stress- und Ruheperfusion sowie das Potenzial einer Umkehrung der Reihenfolge von Stress- und Ruheperfusion untersucht wurden, wurden zusätzlich 80 Patienten eingeschlossen und offen, nicht-randomisiert den unterschiedlichen Studienarmen zugeordnet.

### **2.2 Studiendesign**

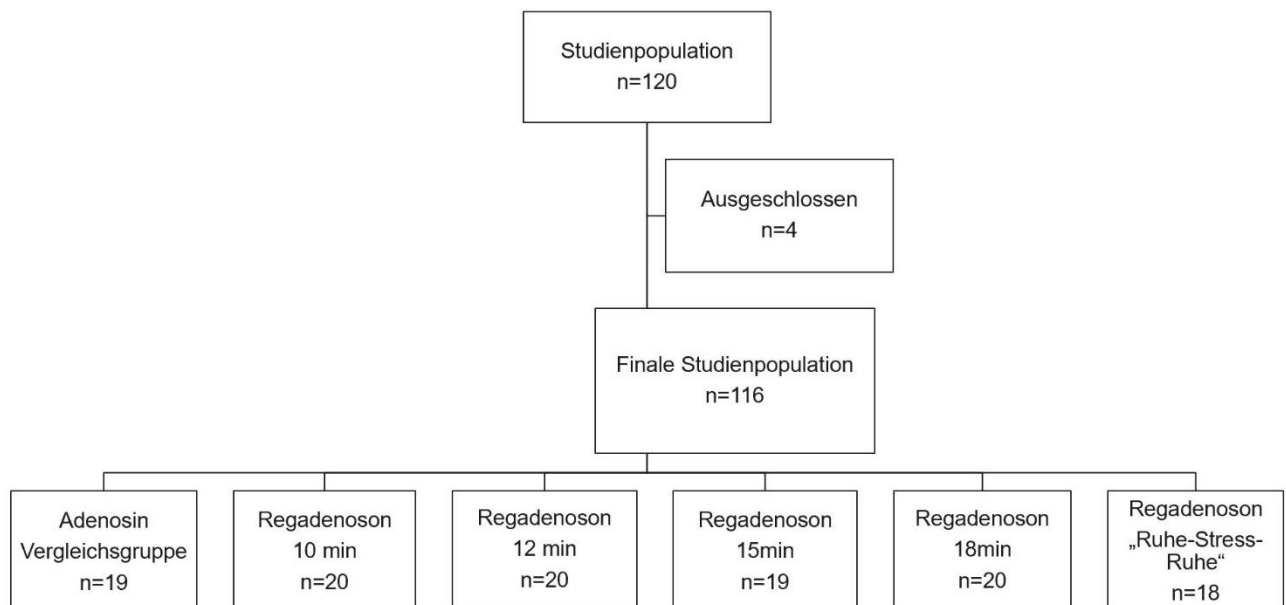
Es handelt sich um eine monozentrische, prospektive klinische Studie. Eingeschlossen wurden Patient:innen über 18 Jahren, bei denen eine klinisch indizierte Stress-CMR zur nicht-invasiven Ischämiediagnostik oder zur Beurteilung eines möglichen Progresses einer bekannten koronaren Herzerkrankung (KHK) durchgeführt wurde.

Insgesamt wurden 120 Patient:innen in die Studie eingeschlossen, von denen 116 (96,7 %) nach Ausschluss in die finale Analyse aufgenommen werden konnten. Generelle Ausschlusskriterien umfassten unter anderem Kontraindikationen für die

Durchführung einer Stress-CMR-Untersuchung (z. B. Unverträglichkeit gegenüber Regadenoson oder Kontrastmittel), einen zurückliegenden Myokardinfarkt, bestehende Sprachbarrieren, Erkrankungen mit einer Lebenserwartung von weniger als einem Jahr sowie sonstige klinische Befunde, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine Studienteilnahme beeinträchtigen konnten.

Die Zuteilung zu den Untergruppen mit unterschiedlichen Pausenintervallen bzw. Reihenfolgen von Stress- und Ruheperfusion erfolgte gemäß einem nicht-randomisierten, offenen Verfahren (vgl. Abbildung 1). Zusätzlich zur klinisch induzierten Stress-CMR wurden bei einem Teil der Teilnehmenden studienbedingte Änderungen des Untersuchungsablaufs vorgenommen (Pausenintervall, Reihenfolge der Stress- und Ruheperfusion). Darüber hinaus erfolgte bei allen Teilnehmenden eine zusätzliche Ruheperfusion im Rahmen der Studie.

Die Gesamtdauer der CMR-Untersuchung betrug 45 bis 60 Minuten. Eine Nachbeobachtung fand nicht statt.



**Abbildung 1**

Flussdiagramm der Studienpopulation der monozentrischen, prospektiven klinischen Studie zur Stress-CMR bei Patient:innen mit Verdacht auf oder bekannter koronarer Herzerkrankung (KHK). Die Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der eingesetzten Stressmedikation (Adenosin vs. Regadenoson) und der Pause zwischen Stress- und Ruheperfusion (10-18 Minuten) bzw. dem Ablauf („Ruhe-Stress-Ruhe“).

### **2.3 Durchführung der CMR-Untersuchung**

Alle Probandinnen und Probanden wurden mit einem 1,5 Tesla MRT-System (Siemens, MAGNETOM Aera, Erlangen, Deutschland) untersucht. Der generelle Untersuchungsablauf ist an die Empfehlungen der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) angelehnt (Kramer et al., 2020). Die Patient:innen wurden angewiesen, mindestens 24 Stunden vor der Untersuchung auf die Einnahme koffeinhaltiger Substanzen zu verzichten, da Koffein an die Adenosinrezeptoren bindet und somit die Wirkung der verwendeten Vasodilatoren beeinträchtigen kann (Kramer et al., 2020).

Zur anatomischen Orientierung und zur Planung der Bildgebung wurden multislice Spin-Echo-Aufnahmen in drei orthogonalen Ebenen angefertigt. Das Bildgebungsprotokoll umfasste EKG-getriggerte, atemanhaltende Cine-Sequenzen in Steady-State-Free-Precession-(SSFP)-Technik zur Beurteilung der biventrikulären Volumina und der systolischen Funktion (Kellmann, 2017).

Die Perfusionsbildgebung erfolgte in basalen, mittventrikulären und apikalen Kurzachsen sowohl in Ruhe als auch unter hyperämischen Bedingungen. Die Bildaufnahme erfolgte über 60 Herzzyklen hinweg nach intravenöser Gabe eines Bolus von 0,05 mmol/kg Gadolinium mit einer Flussrate von 4 ml/s, gefolgt von 20 ml Kochsalzlösung als Spülung während der Perfusionssequenz. Die verwendete Perfusionssequenz basierte auf der von Kellman et al. entwickelten Dual-Sequenz-Methode mit einer niedrig aufgelösten Erfassung der AIF und einer hochauflösenden myokardialen Perfusionsbildgebung. Für die AIF-Erfassung wurden Kurzachsen in drei zuvor festgelegten Schichten in jedem RR-Intervall aufgenommen, unter Anwendung einer sättigungsvorbereiteten, niedrig aufgelösten Aufnahme mit Fast-Low-Angle-Shot-Readout (Pons-Lladó, Kellman, 2022).

Myokardiale Perfusionskarten wurden automatisiert erzeugt und unter Verwendung künstlicher Intelligenz (KI) segmentiert, basierend auf dem in der klinischen Routine verwendeten 16-Segment-Modell der American Heart Association (AHA) (Cerqueira et al., 2002) (vgl. Abbildung 2 16-Segment-Modell und Abbildung 4 Quantitative Perfusionsanalyse).



**Abbildung 2**

Die Abbildung zeigt das standardisierte 16-Segment-Modell der American Heart Association (AHA) des linken Ventrikels gemäß den Empfehlungen von Cerqueira et al. (2002), welches in der klinischen Routine zur Segmentierung des Myokards verwendet wird. Das Modell dient der topografischen Zuordnung von Perfusionsdaten in der kardialen Magnetresonanztomographie (CMR) und ist in drei Kurzachsen-Ebenen angegeben.

Die KI-gestützte Segmentierung basierte auf einem automatisierten lernbasierten Algorithmus, der das linke Ventrikellumen sowie das Myokard zuverlässig identifiziert und konturiert. Der globale MBF in ml/min/g wurde durch Mittelung der MBF-Werte aller drei Schichten bestimmt (vgl. Abbildung 4).

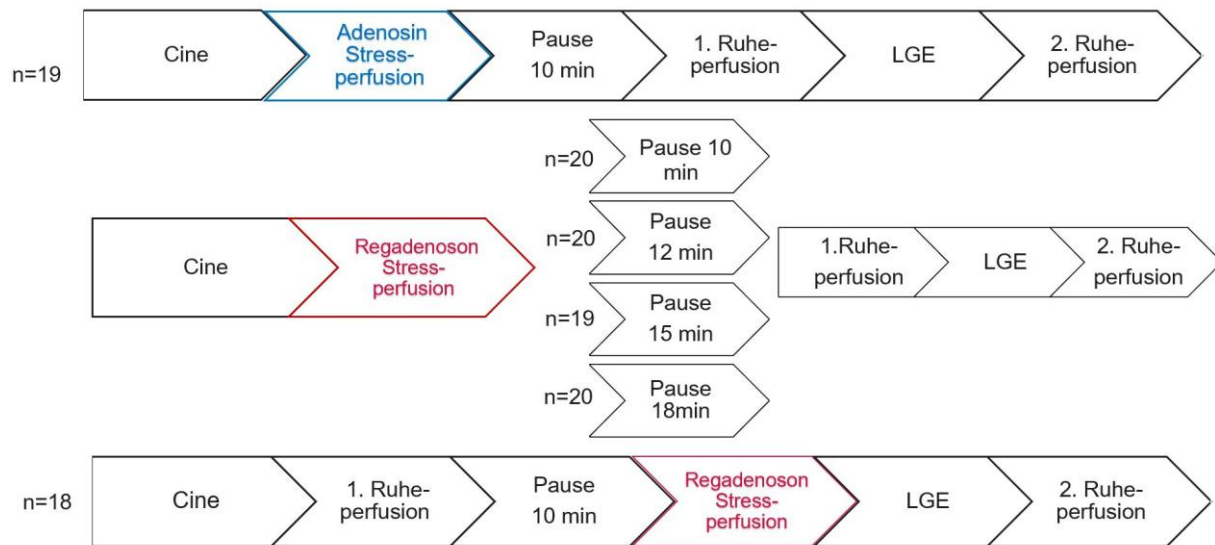
Die MPR wurde automatisiert berechnet und als Verhältnis des globalen MBF unter Belastung zu jenem in Ruhe definiert.

Das Late Gadolinium Enhancement (LGE) erfolgte frühestens fünf Minuten nach der zweiten Kontrastmittelgabe nach Standard (Kramer, 2020).

## **2.4 Untersuchungsprotokolle**

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss des zeitlichen Abstands zwischen Stress- und Ruheperfusion auf die myokardiale Perfusionsquantifizierung zu untersuchen. Hierzu wurden die Studienteilnehmenden in verschiedene Gruppen eingeteilt. Vier Gruppen erhielten Regadenoson mit einem Pausenintervall von 10, 12, 15 bzw. 18 Minuten. Darüber hinaus wurden zwei Vergleichsgruppen berücksichtigt. Eine Gruppe mit Adenosin (n = 19) sowie eine Gruppe, bei der ein Rest-Stress-Rest-Protokoll angewendet wurde (n = 18). Zur Validierung der ermittelten Ruhewerte wurde

bei allen Gruppen am Ende der Untersuchung zusätzlich eine zweite Ruheperfusion durchgeführt (Vgl. Abbildung 3).



**Abbildung 3**

Strukturierte Untersuchungsprotokolle zur gezielten Analyse des Effekts unterschiedlicher Pausenintervalle und Protokollvarianten auf die myokardiale Perfusionsquantifizierung. Alle Gruppen durchliefen am Ende eine zweite Ruheperfusion zur Validierung der Ruhewerte.

## 2.5 Pharmakologischer Stress und Kontrastmittelgabe

Der pharmakologische Stress wurde je nach Gruppe mit Adenosin (gewichtsadaptiert, infundiert über 5 Minuten) oder Regadenoson (Bolusinjektion, 400 µg) durchgeführt.

Für die Perfusionsuntersuchung wurde das gadoliniumhaltige Kontrastmittel Gadoteridol (ProHance®) eingesetzt. Die Applikation erfolgte standardisiert 90 Sekunden nach Verabreichung von Regadenoson bzw. ca. 2-3 Minuten nach Beginn der Adenosin-Infusion, in Übereinstimmung mit den Empfehlungen zur Durchführung der Stress-CMR (Kattapuram, 2024). Im Rahmen der Studie wurde eine Gesamtdosis von 0,225 mmol/kg verwendet. Die verabreichte Menge liegt damit innerhalb des empfohlenen Bereichs und stellt keine zusätzliche Kontrastmittelbelastung außerhalb der geltenden Empfehlungen dar (Kramer et al., 2020).

Während des gesamten Untersuchungsablaufs wurde das EKG kontinuierlich überwacht und der Blutdruck in regelmäßigen Abständen gemessen.

## **2.6 Bildakquisition und Datenauswertung**

### **2.6.1 Bildakquisition**

Die First-Pass-Perfusionsbildgebung erfolgte in drei Kurzachsebenen (basal, mittventrikulär, apikal). Myokardiale Ischämie wurde visuell und quantitativ anhand der Perfusionsbilder beurteilt. Regionale Perfusionsdefekte während des Stresses, die in Ruhe nicht vorhanden sind, wurden als Zeichen einer induzierbaren Ischämie interpretiert.

Als physiologischer Marker zur Beurteilung einer suffizienten, durch Adenosin induzierten Stressreaktion wurde das Phänomen des Splenic Switch-Off (SSO) herangezogen, das die erwartete Reduktion der splanchnischen Perfusion unter Adenosin-Stress widerspiegelt (Hosking et al., 2016, Manisty et al., 2015).

### **2.6.2 Quantitative Perfusionsanalyse**

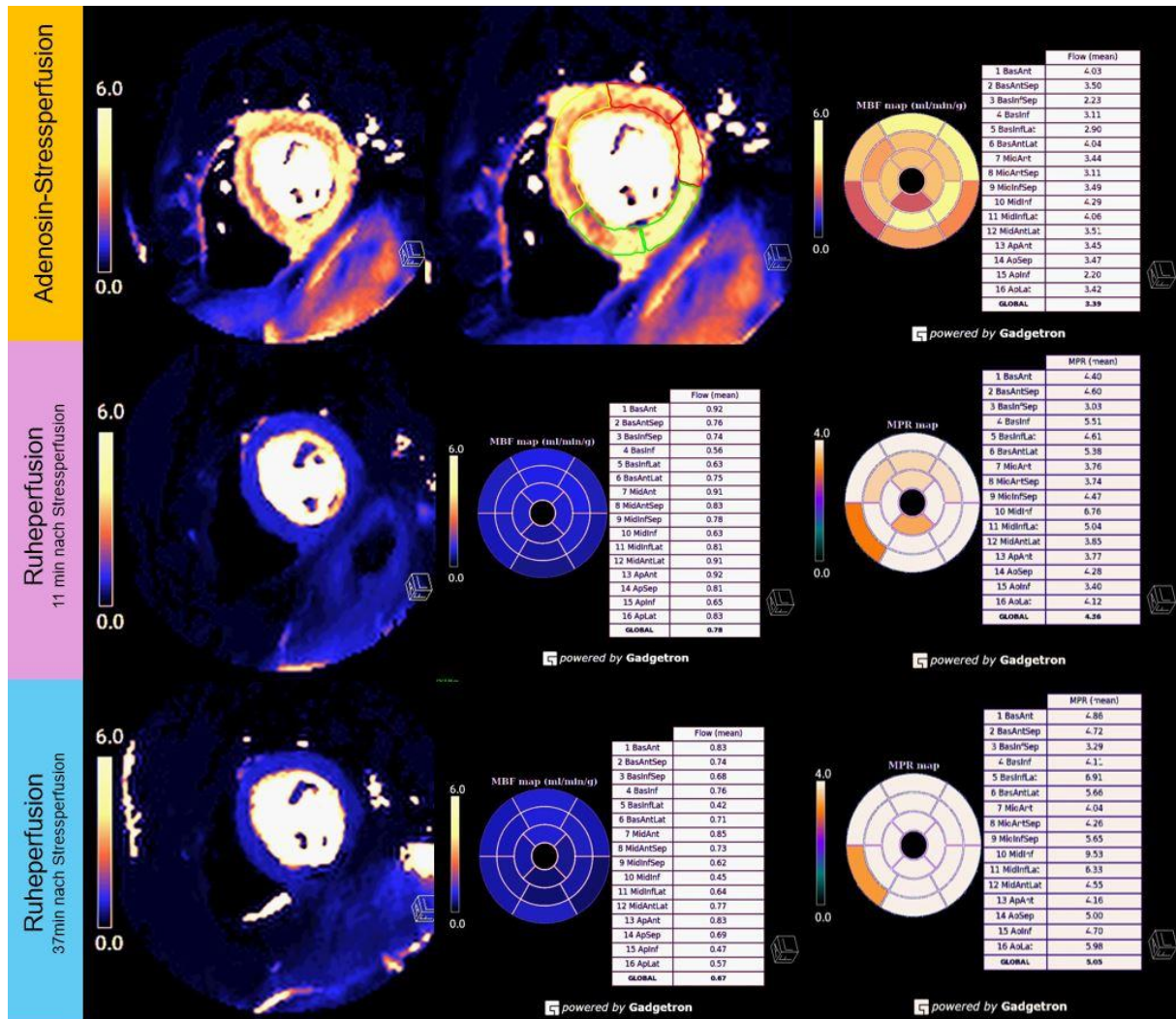
Das Ziel der quantitativen Perfusion besteht in der Bestimmung absoluter Werte des MBF aus den zeitlichen Signalintensitätsveränderungen (SI) während der ersten Passage des Kontrastmittels. Es resultieren eine bull's-eye-Darstellung der MBF-Werte im 16-Segment-Modell des linken Ventrikels, eine metrische Auswertung von MBF für die Ruhe und Stress-Untersuchungen sowie die MPR. Perfusionsdefekte können somit sowohl visuell als auch quantitativ detektiert werden. In Fällen mit unzureichender Vasodilatation zeigt sich ein fehlender Anstieg von Stress-MBF und MPR, was zu falsch-positiven oder falsch-negativen Befunden führen kann, abhängig davon, ob die Bewertung visuell oder quantitativ erfolgt (Pons-Lladó, Kellmann, 2022).

Die Kriterien für adäquate Hyperämie (basierend auf Kotecha et al., 2021) beinhalten einen Anstieg des Stress-MBF auf über 1,43 ml/min/g in mindestens einem Segment, einen Herzfrequenzanstieg (HF) von >15 Schlägen pro Minute oder einen Blutdruckabfall von mind. 10mmHg während der Stressphase. Patient:innen, die diese Kriterien nicht erfüllen, wurden aus der Studie ausgeschlossen (n=4).

Folgende Parameter wurden mittels quantitativer Perfusionsanalyse beurteilt:

**Myokardialer Blutfluss (MBF)** bezeichnet den myokardialen Blutfluss pro Gewebemasse (in Milliliter pro Minute pro Gramm Myokard, ml/min/g). Er gibt an, wie viel Blut das Myokard unter definierten Bedingungen (Ruhe oder Stress) durchströmt (Pons-Lladó, Kellmann, 2022).

**Myokardiale Perfusionsreserve (MPR)**, auch als myocardial flow reserve (MFR) bezeichnet, ist das Verhältnis des maximalen hyperämischen MBF (unter vasodilatatorischem Stress) zum MBF in Ruhe. Sie spiegelt die Fähigkeit der Koronargefäße wider, den Blutfluss bei Belastung zu steigern (Pons-Lladó, Kellmann, 2022).



**Abbildung 4**

Quantitative Perfusionsanalyse nach Adenosin-Stressperfusion einer 63-jährigen Patientin mit Belastungsdyspnoe und erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil. Die Quantifizierung zeigt normale Stress-MBF-Werte mit normaler Stress-MPR.

### 2.6.3 Datenerhebung

Es wurden Daten aus den CMR-Daten sowie vorliegende Vorbefunde erhoben.

Erfasst wurden persönliche Daten (Alter, Geschlecht), Vorerkrankungen, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Symptome, prozedurale Daten (Kontrastmittelmenge, Untersuchungsdauer) und CMR-Messwerte/-Ergebnisse.

Die Erhebung erfolgte mittels eines elektronischen Erhebungsbogens (Case Report Form, eCRF).

### **Zielgrößen:**

Parameter der myokardialen Perfusion: MBF in Ruhe und während Hyperämie, MPR.

Parameter der kardialen Morphologie und Funktion des rechten und linken Ventrikels: Volumen und Durchmesser der Herzhöhlen, Ejektionsfraktion, diastolische Funktion, Klappenfunktion.

Weitere Parameter: Myokarddicke, Late Gadolinium Enhancement (LGE), parametrisches T1 und T2 Mapping, Herzfrequenz, Blutdruck, klinische Symptomatik und Vorbefunde.

## **2.7 Statistische Analyse**

Zur Auswertung der erhobenen Daten wurde ein zweistufiges statistisches Vorgehen gewählt, bestehend aus einer deskriptiven sowie einer inferenzstatistischen Analyse. Zunächst erfolgte eine deskriptive Auswertung aller verfügbaren Datensätze (n = 116), wobei zentrale Lage- und Streuungsparameter wie Median, Mittelwert, Interquartilsabstand und Standardabweichung berechnet wurden. Zur Visualisierung dieser Verteilungen wurden in den Abbildungen Boxplots verwendet. Der horizontale Strich innerhalb der Box stellt den Median dar. Die Box repräsentiert das Interquartilsintervall (IQR), den Bereich zwischen der 25. und 75. Perzentile. Die Ausläufer erstrecken sich typischerweise bis zum 1,5-fachen des IQR oder bis zu jenem Bereich, der 95 % der Werte umfasst. Darüber hinausliegende Werte werden als potenzielle Ausreißer dargestellt und sind gegebenenfalls als einzelne Punkte sichtbar. Die Studienpopulation wurde nach Art des angewendeten Stressprotokolls in verschiedene Gruppen unterteilt: vier Regadenoson-Gruppen mit Pausenintervallen von 10, 12, 15 und 18 Minuten (jeweils n = 19-20), eine Adenosin-Vergleichsgruppe (n = 19) sowie eine Rest-Stress-Rest-Protokollgruppe (n = 18). Zusätzlich wurde bei allen Gruppen eine zweite Ruheperfusion zur Validierung der Ruhewerte durchgeführt.

Im Rahmen der deskriptiven Analyse wurden demografische Merkmale, kardiale Parameter (z. B. Ejektionsfraktion, enddiastolisches und endsystolisches Volumen), sowie hämodynamische Messgrößen wie Herzfrequenz und MBF sowohl unter Stressbedingungen als auch in zwei Ruhephasen betrachtet. Aus den MRT-Daten wurde der MBF unter Stress- und Ruheuntersuchungen ermittelt. Daraus konnten Kennzahlen berechnet werden, insbesondere MPR.

Für den Gruppenvergleich kamen inferenzstatistische Methoden zum Einsatz. Dabei wurden normalverteilte metrische Variablen mittels t-Test auf Mittelwertunterschiede untersucht, während bei nicht-normalverteilten metrischen Variablen der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet wurde. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte vorab, spezifisch für jede analysierte Variable. Kategoriale Variablen, wie z. B. die zugrundeliegenden Diagnosen, wurden mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher's Test verglichen. Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikantes Testergebnis angesehen.

Die statistische Betreuung der Studie erfolgt durch das medizinische Datenintegrationszentrum des Bosch Health Campus.

## **2.8 Ethische Aspekte und Datenschutz**

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und unter Beachtung der ICFI-GCP Richtlinien durchgeführt. Es liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Tübingen vor. Die Teilnahme der Patient:innen an der Studie war freiwillig. Die Patient:innen erhielten vor Untersuchungsbeginn, nach umfangreicher Aufklärung, eine Patienteninformation und gaben eine schriftliche Einwilligungserklärung ab. Es wurden Maßnahmen zur Gewährleistung der Datensicherheit getroffen. Die Bestimmungen der DSGVO wurden eingehalten.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika und Basisdaten

Insgesamt wurden 116 Patient:innen in die Analyse eingeschlossen und den folgenden Studiengruppen zugeordnet: vier Regadenoson-Gruppen mit Pausenintervallen von 10, 12, 15 bzw. 18 Minuten ( $n = 20, 20, 19, 20$ ), eine Adenosin-Vergleichsgruppe ( $n = 19$ ) sowie eine zusätzliche Gruppe mit einem Rest-Stress-Rest-Protokoll ( $n = 18$ ). Die demografischen Basisdaten und kardialen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Das durchschnittliche Alter der eingeschlossenen Proband:innen lag insgesamt bei etwa 63 Jahren und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (Adenosin: 61 (57-69) Jahre vs. Regadenoson gesamt: 62 (53-70) Jahre;  $p = 0,18$ ). Auch hinsichtlich des Body-Mass-Index (BMI) ergaben sich keine relevanten Unterschiede; in allen Gruppen lag dieser durchschnittlich bei etwa  $26 \text{ kg/m}^2$  ( $p > 0,1$ ). Die Geschlechterverteilung war mit einem Frauenanteil von insgesamt ca. 45 % über die Gruppen hinweg ausgewogen und statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Bezüglich kardialer Vorerkrankungen und Hauptdiagnosen zeigte sich ebenfalls eine vergleichbare Verteilung: In allen Gruppen wiesen die meisten Patient:innen einen unauffälligen CMR-Befund auf (Normalbefund in 15 von 19 Fällen in der Adenosin-Gruppe vs. 16 von 20 in der Regadenoson-10min-Gruppe). Zeichen einer myokardialen Ischämie oder eines älteren Myokardinfarkts wurden jeweils nur bei wenigen Patient:innen festgestellt. Auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen waren gleichmäßig verteilt (*alle*  $p > 0,1$ ).

**Tabelle 2**

| <b>Variablen</b>                     | <b>Gesamte Studien-population</b> | <b>Adenosin Vergleichsgruppe 10min</b> | <b>Regadenoson 10min</b> | <b>Regadenoson 12min</b> | <b>Regadenoson 15min</b> | <b>Regadenoson 18min</b> | <b>Regadenoson Neues Protokoll Ruhe-Stress-Ruhe</b> | <b>p-Wert</b> |
|--------------------------------------|-----------------------------------|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|---------------|
| Patientenanzahl                      | 116                               | 19                                     | 20                       | 20                       | 19                       | 20                       | 18  | -             |
| Alter [Jahre]                        | 65 (57-71)                        | 61 (57-69)                             | 62 (53-70)               | 67 (60-70)               | 64 (60-75)               | 68 (61-71)               | 64 (56-71)  | 0,71          |
| Geschlecht, männlich                 | 63 (54%)                          | 12 (63%)                               | 12 (60%)                 | 13 (65%)                 | 6 (32%)                  | 10 (50%)                 | 10 (56%)  | 0,32          |
| Gewicht [kg]                         | 77 (67-87)                        | 78 (71-90)                             | 77 (71-82)               | 77 (71-82)               | 78 (62-89)               | 86 (74-98)               | 74 (64-82)  | 0,25          |
| Größe [m]                            | 1,7 (1,7-1,8)                     | 1,8 (1,7-1,8)                          | 1,8 (1,7-1,8)            | 1,8 (1,7-1,8)            | 1,7 (1,6-1,7)            | 1,8 (1,7-1,8)            | 1,7 (1,7-1,8)                                       | 0,39          |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ]             | 25,6 (23,1-28,2)                  | 26,1 (23,1-28,5)                       | 25,8 (21,9-27,6)         | 25,8 (21,9-27,6)         | 26 (23,6-28,6)           | 25,1 (23,7-25,9)         | 24,5 (22,6-26,6)                                    | 0,51          |
| BSA [m <sup>2</sup> ]                | 1,9 (1,8-2,1)                     | 2 (1,8-2,1)                            | 1,9 (1,8-2,1)            | 1,9 (1,8-2,1)            | 1,8 (1,7-2)              | 1,9 (1,7-2)              | 1,8 (1,8-2)   | 0,3           |
| <b>Indikation für die Stress CMR</b> |                                   |  |                          |                          |                          |                          |   |               |
| V.a. KHK/ Ischämie                   | 102 (87%)                         | 15 (79%)                               | 17 (85%)                 | 16 (80%)                 | 17 (89%)                 | 20 (100%)                | 17 (94%)  | 0,24          |

|                       |          |         |         |         |         |        |        |      |
|-----------------------|----------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|------|
| V.a. Progress der KHK | 14 (12%) | 4 (21%) | 3 (15%) | 4 (20%) | 2 (11%) | 0 (0%) | 1 (6%) | 0,24 |
|-----------------------|----------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|------|

**Kontraindikationen für Stress-CMR**

|   |          |         |         |         |          |         |         |   |
|---|----------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|---|
| Obstruktive Lungenerkrankung (Asthma, COPD) | 11 (9%)  | 0 (0%)  | 4 (20%) | 4 (20%) | 3 (16%)  | 0 (0%)  | 0 (0%)  | - |
| Arrhythmien (AV-Block)                      | 18 (15%) | 3 (16%) | 2 (10%) | 3 (15%) | 3 (16 %) | 4 (20%) | 3 (17%) | - |

Die angegebenen Werte sind in Prozent (%) und Anzahl (n) oder Median (25. -75. Perzentile), BMI = Body Mass Index; BSA = Body Surface Area; KHK= Koronare Herzerkrankung angegeben.

|                            | <b>Gesamt-<br/>population</b> | <b>Adenosin<br/>Goldstandard</b> | <b>Regadenoson<br/>10min</b> | <b>Regadenoson<br/>12min</b> | <b>Regadenoson<br/>15min</b> | <b>Regadenoson<br/>18min</b> | <b>Regadenoson<br/>Neues<br/>Protokoll<br/>Ruhe- Stress-<br/>Ruhe</b> | <b>p-<br/>Wert</b> |
|----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---|--------------------|
| <b>Myokardpathologie</b>   |                               |                                  |                              |                              |                              |                              |   |                    |
| Visuell                    | 3 (3%)                        | 1 (5%)                           | 0 (0%)                       | 1 (5%)                       | 1 (5%)                       | 0 (0%)                       | 0 (0%)  | -                  |
| Ischämienachweis           |                               |                                  |                              |                              |                              |                              |   |                    |
| Nicht-ischämische<br>Narbe | 9 (8%)                        | 1 (5%)                           | 2 (10%)                      | 2 (10%)                      | 1 (5%)                       | 2 (10%)                      | 1 (6%)  | -                  |
| Ischämische Narbe          | 14 (12%)                      | 2 (11%)                          | 2 (10%)                      | 3 (15%)                      | 3 (16%)                      | 4 (20%)                      | 0 (0%)  | -                  |
| <b>LV-Parameter</b>        |                               |                                  |                              |                              |                              |                              |   |                    |
| EF [%]                     | 66 (60-72)                    | 66 (60-69,5)                     | 66,5 (62,5-<br>73,8)         | 67 (59,8-70,2)               | 63 (60-74,5)                 | 65,5 (60-69,2)               | 68 (63-74,8)  | 0,583              |
| EDV [ml]                   | 128 (107,5-151,5)             | 139 (126-<br>153,5)              | 125 (104,2-<br>151,8)        | 124 (106-152)                | 116 (103,5-<br>139)          | 122 (108-<br>163,2)          | 141 (108,8-<br>161)   | 0,561              |
| ESV [ml]                   | 43 (33-56,5)                  | 49 (39-58,5)                     | 42 (27,8-55,8)               | 37,5 (33,5-<br>56,5)         | 35 (28,5-56)                 | 46 (37-52,8)                 | 42,5 (33-56)  | 0,641              |
| LVEDD [mm]                 | 48 (44-52)                    | 49 (46,5-53,5)                   | 46,5 (44,8-<br>51,2)         | 47,5 (43,8-<br>50,5)         | 46 (42,5-52)                 | 48,5 (44,5-<br>52,2)         | 50 (45,8-52)  | 0,621              |
| IVS [mm]                   | 9 (8-11)                      | 10 (8,5-11,5)                    | 9 (8-11,2)                   | 10 (7,8-10,2)                | 9 (7-10,5)                   | 9 (7,8-10)                   | 9 (8,2-12)  | 0,7                |
| Linkes Atrium [mm]         | 30 (26-35)                    | 31 (26,5-36)                     | 30 (24,8-33)                 | 30 (28,8-32,5)               | 29 (26-34,5)                 | 31,5 (26,8-36)               | 31 (25,2-35,2)  | 0,94               |

|  |                  |                  |                  |                  |                |                  |                     |        |
|--|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|------------------|---------------------|--------|
| Linkes Atrium [cm <sup>2</sup> ]           | 19 (16-23)       | 22 (18-25)       | 18,5 (15,8-21,2) | 18,5 (14,8-23)   | 19 (15-22,5)   | 20 (14,8-23,5)   | 18,5 (16,2-21,5)    | 0,332  |
| <b>Leicht-/mittelgradige Vitien</b>        | 10 (9%)          | 1 (5%)           | 1 (5%)           | 1 (5%)           | 1 (5%)         | 3 (15%)          | 3 (17%)             | 0,731  |
| <b>Stressuntersuchung</b>                  |                  |                  |                  |                  |                |                  |                     |        |
| Zeit zwischen Stress-1.Ruheperfusion [min] | 12 (10,4-15)     | 11,8 (11,2-12,6) | 10,4 (10,1-11)   | 12,1 (12-12,4)   | 15 (14,3-15,9) | 18,7 (18,2-19,2) | -12,5 (-13 -- 11,8) | <0,001 |
| Zeit zwischen Stress-2.Ruheperfusion [min] | 29,7 (25,7-33,9) | 29,9 (27,4-33,8) | 26,3 (25,7-29,2) | 28,1 (25,8-31,1) | 32,9 (30,1-35) | 35 (33,6-37,4)   | 18,5 (16,4-21,5)    | <0,001 |
| <b>Splenic-Switch Off</b>                  | 15 (13%)         | 15 (79%)         | 0                | 0                | 0              | 0                | 0                   | -      |
| <b>MBF</b>                                 |                  |                  |                  |                  |                |                  |                     |        |
| MBF <sub>Stress</sub> [ml/min/g]           | 2,4 (1,7-2,8)    | 2,5 (2,1-2,9)    | 2,4 (2-2,7)      | 1,9 (1,5-2,2)    | 2,4 (1,7-2,9)  | 2,5 (1,4-2,8)    | 2,1 (1,8-2,5)       | 0,314  |
| MBF <sub>Ruhe1</sub> [ml/min/g]            | 1 (0,8-1,4)      | 0,8 (0,7-0,9)    | 1,5 (1-2)        | 1,1 (1-1,2)      | 1,4 (0,9-1,8)  | 1,1 (0,8-1,3)    | 0,8 (0,7-0,9)       | <0,001 |
| MBF <sub>Ruhe2</sub> [ml/min/g]            | 0,9 (0,7-1,1)    | 0,7 (0,7-0,8)    | 1,1 (0,7-1,5)    | 0,9 (0,7-1)      | 1,1 (0,7-1,4)  | 0,9 (0,7-1)      | 1 (0,9-1,3)         | 0,002  |
| <b>MPR</b>                                 |                  |                  |                  |                  |                |                  |                     |        |
| MPR <sub>Ruhe1</sub>                       | 2 (1,5-2,5)      | 3,1 (2,3-3,7)    | 1,6 (1,4-1,8)    | 1,6 (1,3-1,9)    | 1,7 (1,5-2)    | 1,8 (1,6-2,2)    | 2,8 (2,3-3,2)       | <0,001 |

|                      |               |               |               |               |               |               |               |        |
|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------|
| MPR <sub>Ruhe2</sub> | 2,3 (1,9-2,9) | 3,7 (2,9-3,9) | 2,1 (1,9-2,6) | 2,3 (1,6-2,7) | 2,2 (1,9-2,5) | 2,4 (1,9-3,1) | 2,1 (1,8-2,5) | <0,001 |
| <b>Herzfrequenz</b>  |               |               |               |               |               |               |               |        |
| HF <sub>Stress</sub> | 99 (87-109)   | 106 (91-113)  | 98 (88-106)   | 92 (85-98)    | 105 (98-111)  | 100 (79-111)  | 103 (93-110)  | 0,207  |
| HF <sub>Ruhe1</sub>  | 81 (71-92)    | 81 (68-102)   | 85 (77-89)    | 79 (75-89)    | 90 (80-96)    | 79 (70-93)    | 73 (65-88)    | 0,241  |
| HF <sub>Ruhe2</sub>  | 80 (68-90)    | 79 (65-93)    | 82 (69-89)    | 75 (69-88)    | 86 (79-92)    | 75 (67-91)    | 79 (74-84)    | 0,693  |

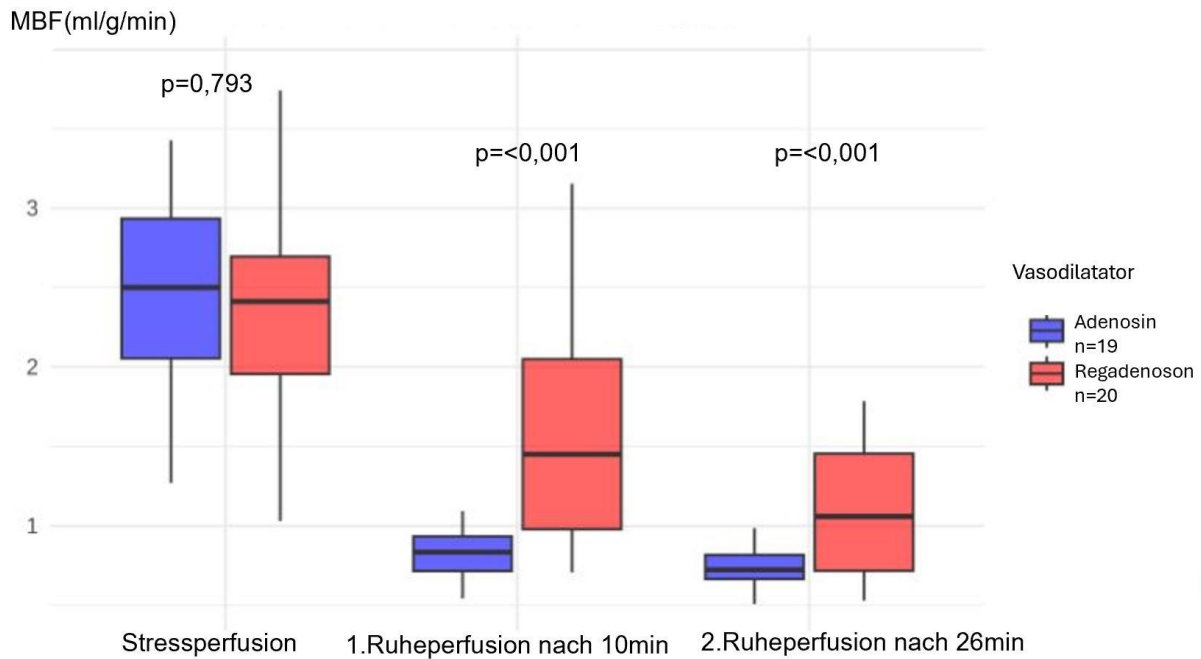
EF = Ejektionsfraktion; EDV = Enddiastolisches Volume; ESV = Endsystolisches Volume; LVEDD = Linksventrikulärer Enddiastolischer Diameter; IVS = Interventrikuläres Septum; LV = Linker Ventrikel; MBF = Myokardialer Blutfluss; MPR = Myokardiale Perfusionreserve.

In unserer Kohorte zeigte sich ein positiver SSO in 15 von 19 (79 %) Patient:innen während des Adenosin-Stress. Unter Regadenoson hingegen war SSO bei keinem Patient:innen nachweisbar, was mit der unterschiedlichen Pharmakokinetik und Wirkweise von Regadenoson im Vergleich zu Adenosin übereinstimmt (Manistry et al., 2015).

### **3.2. Vergleich Regadenoson vs. Adenosin im 10-minütigem Pausenintervall**

Unter pharmakologisch induzierter Hyperämie kam es in beiden Vergleichsgruppen erwartungsgemäß zu einem deutlichen Anstieg des globalen MBFs. In der Adenosin-Gruppe stieg der MBF auf 2,4 (1,7-2,8) ml/min/g unter Stress, in der Regadenoson-Gruppe auf 2,3 (1,7-2,8) ml/min/g an. Der Stress-MBF war somit unter Regadenoson nahezu identisch zu Adenosin (2,3 (1,7-2,8) vs. 2,5 (2,1-2,9) ml/min/g;  $p = 0,79$ ), was auf eine vergleichbare maximale Vasodilatation hinweist.

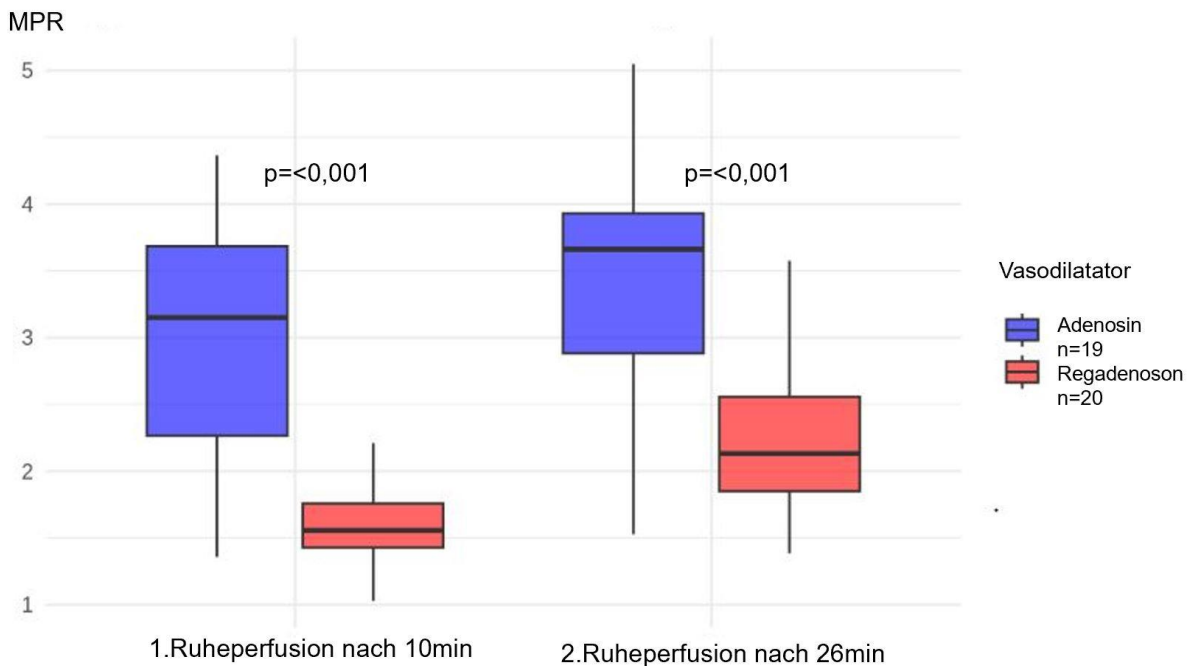
Im Gegensatz dazu zeigten sich zwischen der Regadenoson-Gruppe mit 10-minütigem Pausenintervall und der Adenosin-Gruppe deutliche Unterschiede in der Ruheperfusion und Perfusionsreserve: Der MBF war in der ersten Ruhephase nach Regadenoson-Gabe signifikant höher (MBF der Ruheperfusion nach 10min: 1,5 (1-2) ml/min/g) im Vergleich zu Adenosin (Ruheperfusion nach 10min: 1,1 (0,8-1,4) ml/min/g,  $p < 0,001$ ). Auch in der zweiten Ruhephase nach 26 Minuten blieb der Ruheblutfluss in der Regadenoson-Gruppe im Vergleich zu Adenosin signifikant erhöht (Ruheperfusion nach 26min der Adenosin-Gruppe: 0,7 (0,7-0,8) ml/min/g, Ruheperfusion nach 26min der Regadenoson-Gruppe: 1,1 (0,7-1,5) ml/min/g,  $p = 0,001$ ) (vgl. Abbildung 5). Diese persistierende Erhöhung des Ruhe-MBF deutet auf eine residuale Hyperämie nach Regadenoson hin, selbst bei einem deutlich verlängerten Pausenintervall.



**Abbildung 5**

Boxplots des MBFs in ml/min/g für zwei Gruppen, Adenosin (blau) und Regadenoson (rot), jeweils unter Stressbedingungen sowie zu zwei Ruhezeitpunkten (1. Ruheperfusion nach 10 Minuten, 2. Ruheperfusion nach 26 Minuten).

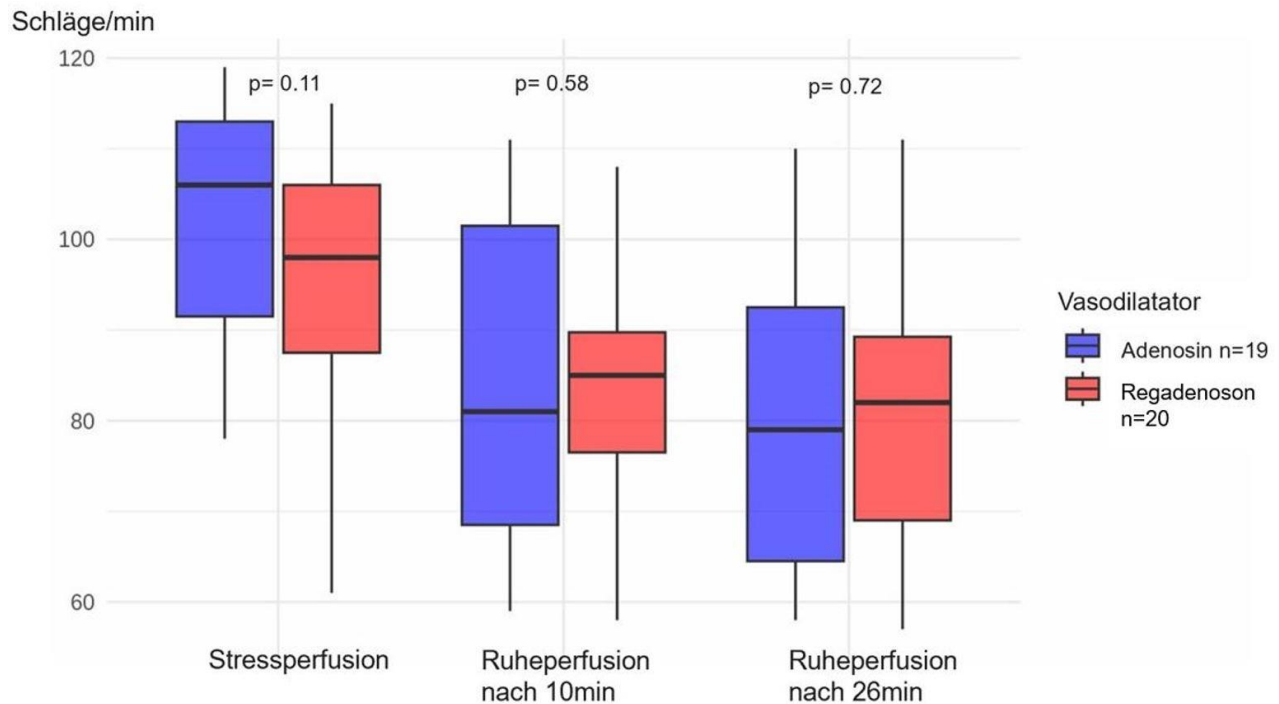
Entsprechend war auch die MPR in der Regadenoson-Gruppe infolge der erhöhten Ruheperfusion signifikant vermindert. In der ersten Ruhephase nach 10 Minuten lag die MPR unter Regadenoson bei 1,6 (1,4-1,8), während in der Adenosin-Gruppe deutlich höhere Werte ermittelt wurden (MPR: 3,1 (2,3-3,7);  $p < 0,001$ ). Auch in der zweiten Ruhephase nach 26 Minuten blieb die MPR in der Regadenoson-Gruppe mit 2,1 (1,9-2,6) signifikant niedriger als in der Adenosin-Gruppe (3,7 (2,9-3,9);  $p < 0,001$ ) (vgl. Abbildung 6).



**Abbildung 6**

Boxplots der MPR zwischen der Adenosin-Gruppe (blau) und der Regadenoson-Gruppe (rot) zu zwei Zeitpunkten: nach 10 Minuten und nach 26 Minuten Ruhezeit nach Stressinduktion.

Auch hinsichtlich der Herzfrequenz zeigten sich zwischen den beiden Vasodilatator-Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Während der Stressperfusion lag die maximale Herzfrequenz in der Regadenoson-Gruppe bei durchschnittlich 98 (88-106) Schläge pro Minute, in der Adenosin-Gruppe bei 106 (91-113) Schläge pro Minute ( $p = 0,114$ ). In der ersten Ruhephase nach 10 Minuten betrug die Herzfrequenz 85 (77-89) Schläge pro Minute unter Regadenoson gegenüber 81 (71-92) Schläge pro Minute unter Adenosin ( $p = 0,583$ ). Auch in der zweiten Ruhephase nach 26 Minuten war die Herzfrequenz vergleichbar (82 (69-89) Schläge pro Minute vs. 79 (65-93) Schläge pro Minute;  $p = 0,723$ ) (vgl. Abbildung 7). Diese Beobachtungen unterstützen die Interpretation, dass eine persistierende Hyperämie unter Regadenoson nicht primär auf eine gesteigerte Herzfrequenz zurückzuführen ist, sondern vielmehr auf eine anhaltende Vasodilatation im Myokardbereich. Damit eignet sich die Herzfrequenz in diesem Kontext nicht als verlässlicher Marker für die Rückkehr zum basalen Ruhezustand nach Stress, was die Notwendigkeit quantitativer Parameter wie MBF oder MPR unterstreicht.



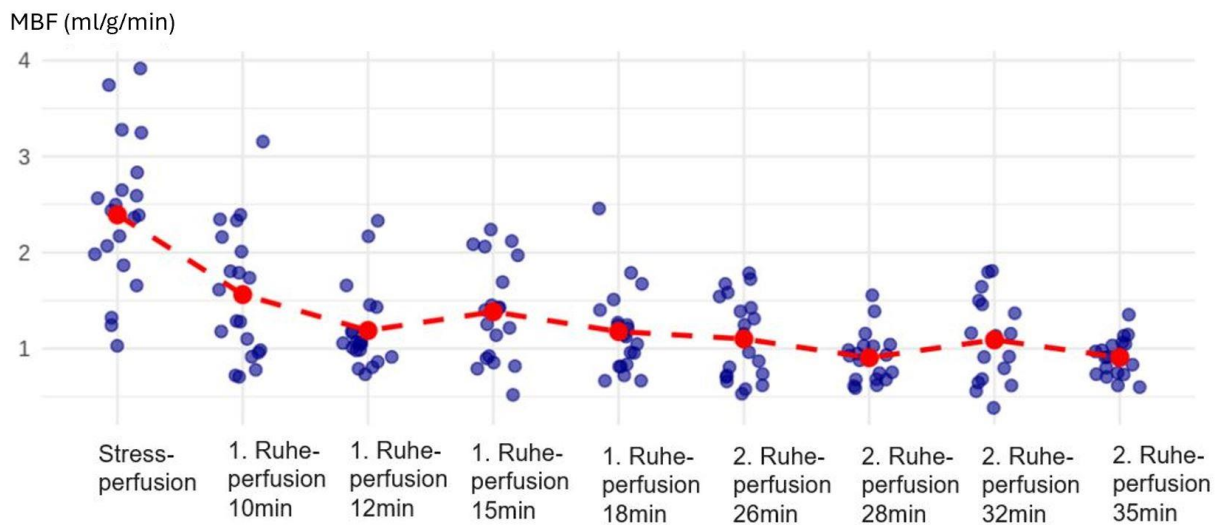
**Abbildung 7**

Boxplots der gemessenen Herzfrequenzen (Schläge/min) bei Teilnehmenden der Adenosin- (blau) und Regadenoson-Gruppe (rot) während der Stressperfusion, während der 1. Ruheperfusion nach 10 Minuten und während der 2. Ruheperfusion nach 26 Minuten.

### 3.3 Einfluss des Pausenintervalls auf MBF und MPR unter Regadenoson

Die Analyse zeigt, dass der MBF in der Ruhephase unmittelbar nach der Stressperfusion, insbesondere bei kurzen Pausenintervallen (10-15 min), deutlich erhöht war. So lag der MBF bei einem Pausenintervall von 10 Minuten bei 1,5 (1,0-2,0) ml/min/g, bei 12 Minuten bei 1,1 (1,0-1,2) ml/min/g und bei 15 Minuten bei 1,2 (1,0-1,6) ml/min/g. Nach 18 Minuten zeigte sich mit 1,2 (0,9-1,4) ml/min/g weiterhin ein noch erhöhter Ruheblutfluss. Erst ab Pausenintervallen von mind. 26 Minuten kam es zu einer sukzessiven Normalisierung. Statistisch ließ sich die Abhängigkeit des Ruhe-MBF vom Pausenintervall sowohl durch gruppenweise Vergleiche als auch durch Trendanalysen bestätigen. So ergab sich zwischen kürzeren (z. B. 10 min) und

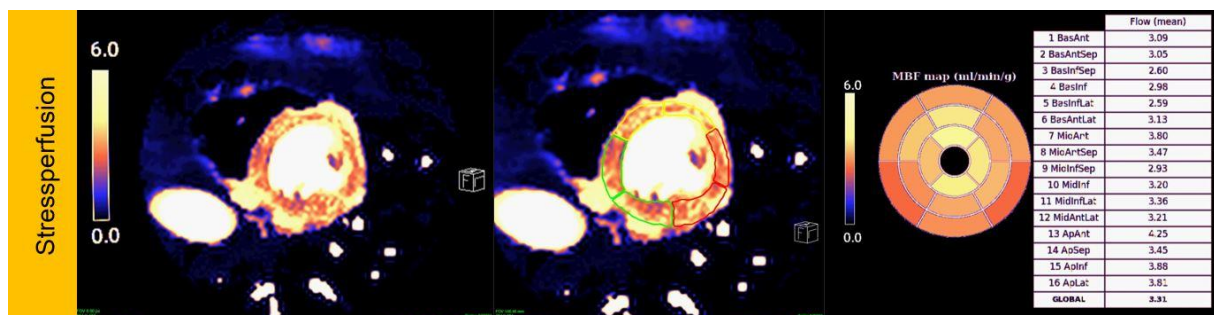
längeren Intervallen (z. B. 26 oder 35 min) ein signifikanter Unterschied im MBF ( $p < 0,001$ ). (Vgl. Abbildung 8)



**Abbildung 8**

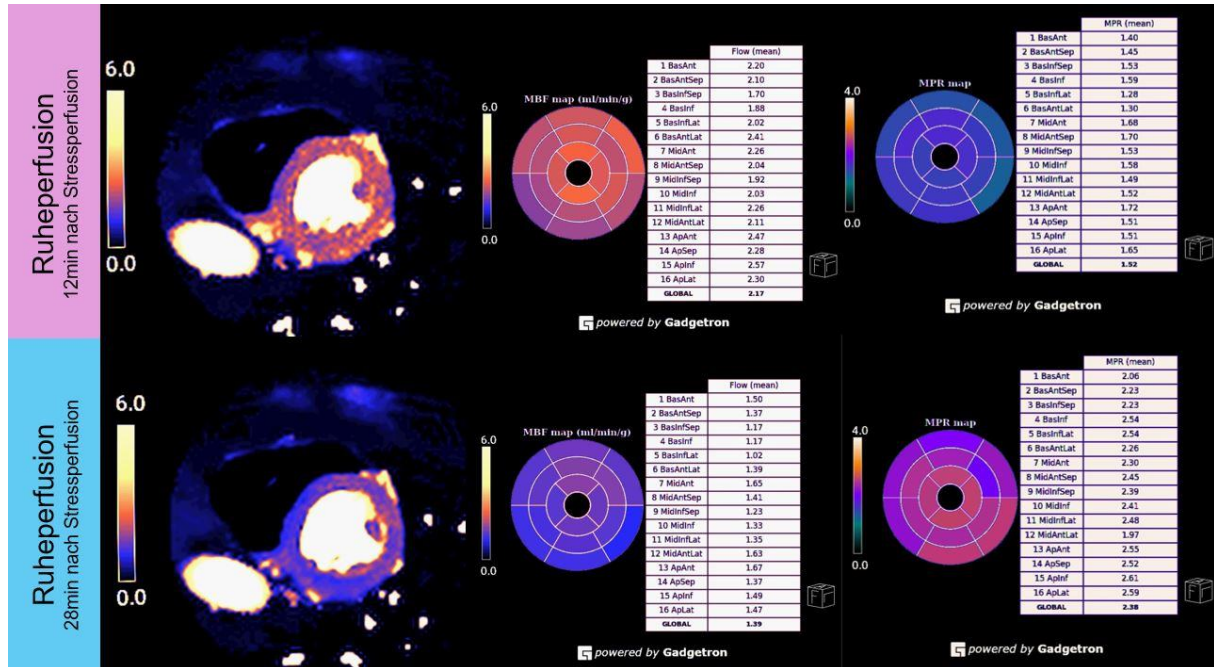
Scatterplot mit Trendlinie des MBFs (in ml/min/g) in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zur Stressperfusion. Dargestellt sind Einzelmesswerte (blaue Punkte) sowie der jeweilige Gruppenmittelwert mit Trendlinie (rote Punkte mit gestrichelter Linie)

Auch in der MPR, berechnet aus dem Verhältnis von Stress- zu Ruheperfusion, spiegelte sich dieser Effekt wider. Die MPR zeigte in der Regadenoson-Kohorte eine deutliche Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zwischen Stress- und Ruheperfusion. Bei kurzen Pausenintervallen kam es zu einer signifikant reduzierter MPR. So lag die MPR bei einem Intervall von 10 Minuten bei 1,6 (1,4-1,8), bei 12 Minuten bei 1,6 (1,3-1,9) und bei 15 Minuten bei 1,7 (1,4-1,8). Auch bei einem Intervall von 18 Minuten blieb die MPR mit 1,9 (1,4-2,3) weiterhin deutlich unter dem physiologisch erwartbaren Bereich.



**Abbildung 9**

Quantifizierung der Regadenoson-Stressperfusion einer 66-jährige Patientin mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil sowie klinisch Palpitationen ohne Hinweis auf Belastungsischämie. Es zeigten sich im Studienvergleich mit 3,31ml/min/g normale Stress-MBF Werte (2,3-3,7 ml/min/g) (Vgl. Catania et al., 2025).



**Abbildung 10**

Globale und segmentale Quantifizierung o.g. 66-jähriger Patientin der Ruheperfusionen nach 12min (MBF: 2,17ml/min/g, MPR: 1,52) sowie nach 28min (MBF: 1,39ml/min/g, MPR: 2,38) nach Regadenoson-Stress-Perfusion. Es zeigten sich im Studienvergleich nach Ruheperfusion nach 12 Minuten eine MBF mit 2,17ml/min/g und eine MPR mit 1,52 sowie nach erneuter Ruheperfusion nach 28 Minuten eine MBF mit 1,39ml/min/g und eine MPR mit 2,38ml/min/g, im Studienvergleich abnormale Werte (normale Ruhe-MBF 0,8-1,3 ml/min/g, normale MPR zwischen 2,6-4,1, Vgl. Catania et al., 2025)

Mit zunehmender Pausenlänge stieg die MPR dann kontinuierlich an. Bei 26 Minuten betrug sie 2,1 (1,8-2,5), bei 28 Minuten 2,1 (1,9-2,3) und bei 32 Minuten schließlich

2,4 (2,1-2,7). Den höchsten Wert erreichte die MPR bei einem Intervall von 36 Minuten mit 3,7 (2,9-3,9).

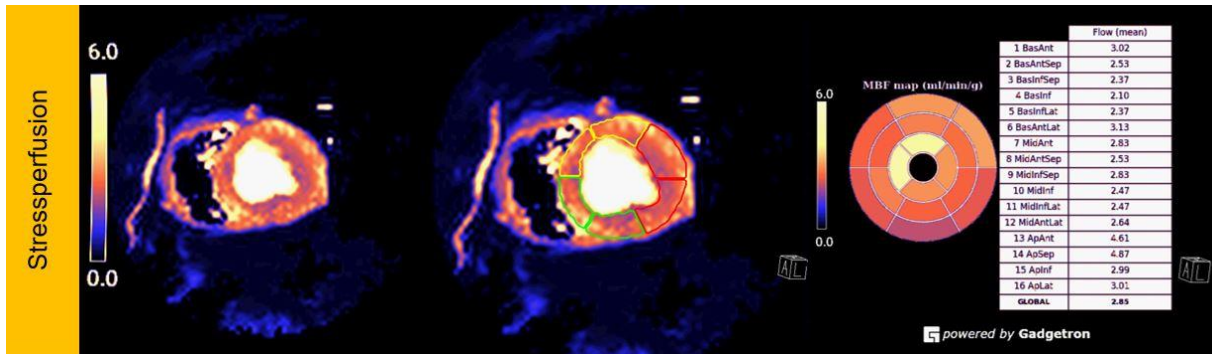


Abbildung 11

Quantifizierung der Regadenoson-Stressperfusion eines 63-jährigen Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil sowie intermittierend thorakalem Druckgefühl ohne Hinweis auf Belastungsischämie. Es zeigten sich im Studienvergleich mit 2,85 ml/min/g normale Stress-MBF Werte (2,3-3,7 ml/min/g) (Vgl. Catania et al., 2025)

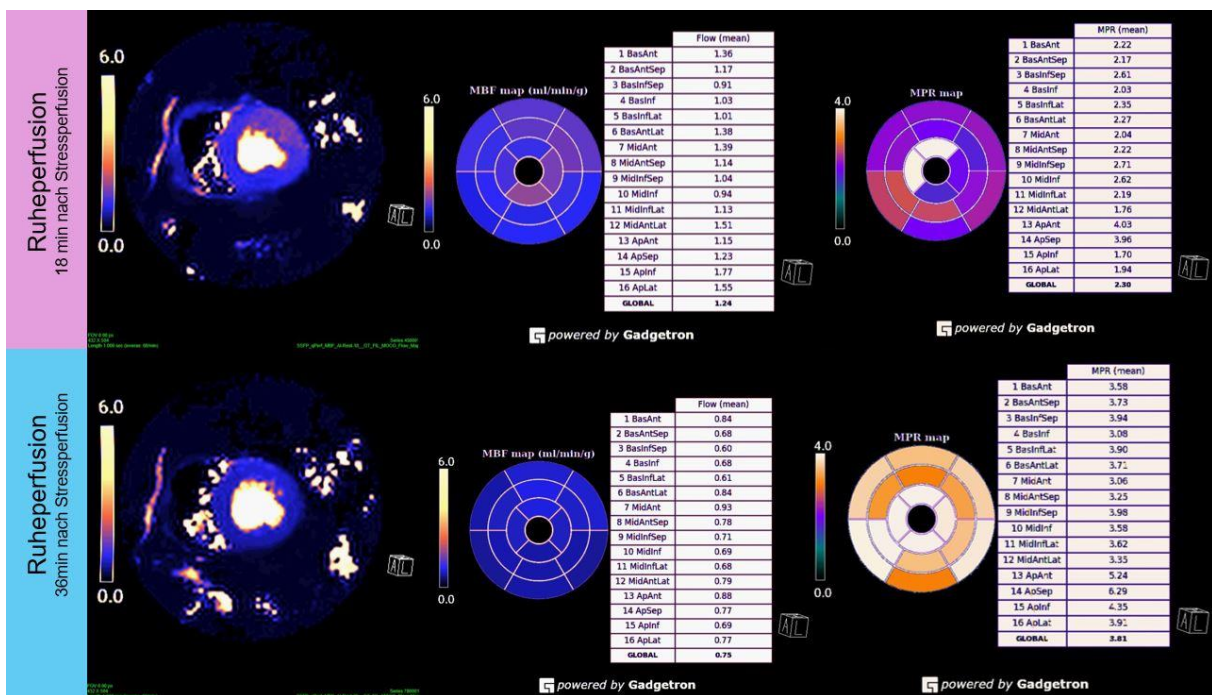


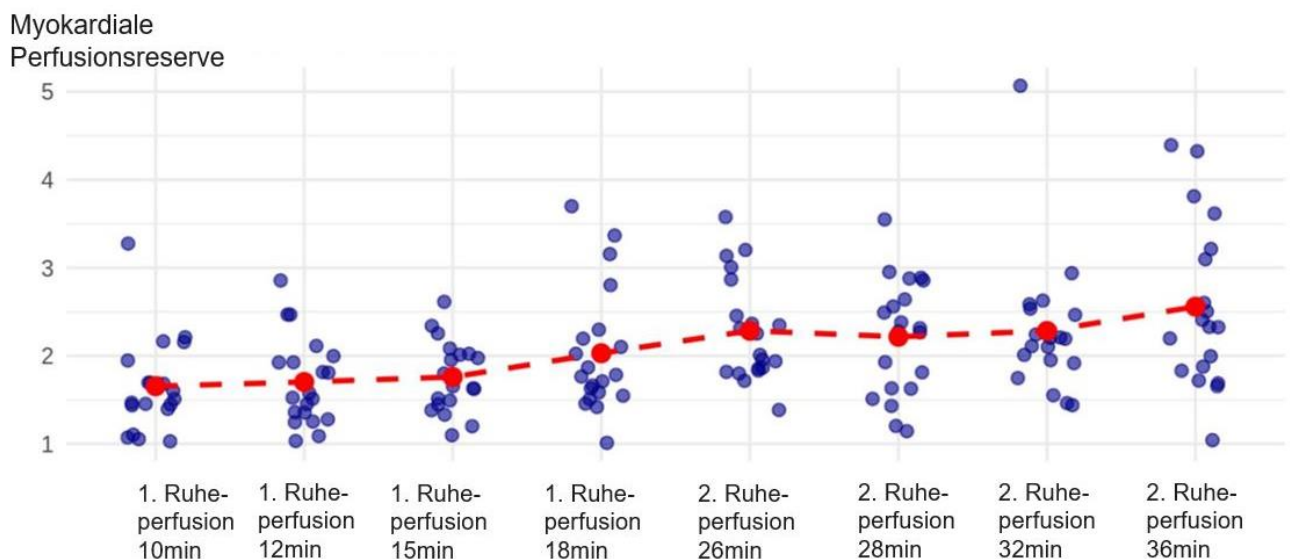
Abbildung 12

Globale und segmentale Quantifizierung der Ruheperfusionen des o.g. 63-jährigen Patienten nach 18min (MBF: 1,24/g/min, MPR: 2,3) sowie nach 36min (MBF: 0,75ml/min/g, MPR: 3,81) nach Regadenoson-Stress-Perfusion. Es zeigten sich im Studienvergleich nach Ruheperfusion<sup>18min</sup> mit MBF 1,24ml/min/g und MPR 2,3 sowie nach erneuter Ruheperfusion<sup>36min</sup> mit MBF 0,75ml/min/g und MPR 3,81ml/min/g im Studienvergleich nach 18min noch abnormale Werte, nach 36min normale Werte (normale Ruhe-MBF 0.81.3 ml/min/g, normale MPR zwischen 2.6-4.1, Vgl. Catania et al., 2025)

Statistisch ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen kürzeren ( $\leq 18$  min) und längeren Pausenintervallen ( $\geq 26$  min), sowohl in gruppenweisen Vergleichen

( $p < 0,001$ ) als auch in der Trendanalyse. Die Korrelation zwischen Pausenlänge und MPR war dabei positiv und hochsignifikant, was den Zusammenhang zwischen dem Abklingen der Hyperämie und wiederhergestellter Differenzierung zwischen Ruhe- und Stressdurchblutung unterstreicht (vgl. Abbildung 12).

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass ein Pausenintervall von unter 20 Minuten zu einer systematischen Unterschätzung der MPR führen kann, da die Ruheperfusion noch durch Residualeffekte von Regadenoson beeinflusst ist. Erst ab einem Intervall von etwa 26 Minuten scheinen Normwerte erreicht zu werden. In mehreren Arbeiten, unter anderem von Brown et al. (2023), Kotecha et al. und Kellman et al. (2017), zeigten sich MPR-Werte zwischen 3,5 und 4,1. Diese Ergebnisse wurden über verschiedene Studienpopulationen hinweg reproduziert und gelten als valide Referenzbereiche für gesundes Myokard.



**Abbildung 13**

Scatterplot mit Trendlinie der MPR in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zur Stressperfusion. Einzelmesswerte (blaue Punkte) der MPR pro Patient:in zu den jeweiligen Zeitpunkten sowie der Gruppenmittelwert an jedem Zeitpunkt (rote Punkte).

Die HF zeigte unter Regadenoson-Verabreichung einen deutlichen Anstieg im Vergleich zum Ruhewert. Während der Stressperfusion lag die HF im Median gruppenübergreifend zwischen 95 und 100 Schläge/min. Die höchsten Stress-HF-Werte wurden in den Gruppen mit 12 und 15 Minuten Pausenintervall beobachtet (100

(96-106) bzw. 99 (94-106) Schläge/min), jedoch ohne signifikanten Unterschied im Vergleich zu den übrigen Gruppen ( $p = 0,114$ ).

Nach Beendigung der Stressphase sank die HF mit zunehmender Dauer des Pausenintervalls tendenziell leicht ab, blieb jedoch über alle Gruppen hinweg auf einem leicht erhöhten Niveau, im Vergleich zu typischen Ruhewerten. Zehn Minuten nach Stress lag die HF bei 85 (77-90) pro Minute, nach 12 Minuten bei 88 (79-95) pro Minute, nach 15 Minuten bei 81 (73-92) pro Minute. Auch bei längeren Pausenintervallen, z. B. 26 Minuten (82 (72-85)), 32 Minuten (80 (72-88)) oder 35 Minuten (80 (70-85)), blieb die HF im Bereich zwischen 78 und 82 pro Minute, ohne dass ein signifikanter Unterschied zu früheren Zeitpunkten bestand ( $p = 0,58$  für die erste Ruheperfusion,  $p = 0,72$  für zweite Ruheperfusion). Insgesamt zeigte sich kein konsistenter Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und dem Pausenintervall. Auch bei längeren Intervallen blieb die HF über dem üblichen basalen Ruhewert, was jedoch nicht mit der Normalisierung der myokardialen Ruheperfusion korrelierte. Diese Beobachtung weist darauf hin, dass die HF als alleiniger Parameter nicht ausreicht, um das Abklingen der Hyperämie zuverlässig zu beurteilen.

### **3.4 Protokollanpassungen: Praktische und evidenzbasierte Strategien**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sowie aktueller Studien zeigen, dass Regadenoson, trotz seiner praktischen Anwendbarkeit als Bolus-Stressmittel, eine lang anhaltende hyperämische Wirkung entfaltet, die auch noch 15 bis 20 Minuten nach Applikation persistieren kann. (Bhave et al., 2021) Diese pharmakodynamische Eigenschaft stellt ein zentrales Problem für die klassische Stress-Ruhe-Abfolge im Perfusions-CMR-Protokoll dar, bei dem die Ruheaufnahmen typischerweise 10-15 Minuten nach der Stressphase erfolgen (Kramer et al., 2020).

Unsere eigenen Daten bestätigen diese Problematik. Auch in unserer Kohorte zeigte sich eine verlängerte hyperämische Wirkung nach Regadenoson-Applikation mit konsekutiv reduzierter MPR in der Ruheperfusion, obwohl eine adäquate initiale Hyperämiephase (definiert nach Kotecha et al., 2021) erzielt wurde. Im Vergleich zu Adenosin war die Stress-MBF vergleichbar, jedoch war die Ruhe-MBF unter Regadenoson systematisch erhöht. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, wie Stress-CMR-Protokolle optimiert werden können, um eine korrekte, unverfälschte MPR zu gewährleisten, ohne die klinische Praktikabilität zu verlieren. Aus der vorhandenen Literatur sowie den Ergebnissen der vorliegenden Analyse lassen sich

mehrere Maßnahmen ableiten, die potenziell zur Optimierung des klinischen Vorgehens beitragen können.

### **3.4.1 Verlängerung des Pausenintervalls**

Wenn ein Stress-first-Ansatz aus praktischen Gründen beibehalten werden muss (etwa um zuerst die entscheidende Ischämiediagnostik durchzuführen), sollte das Pausenintervall zwischen Stress und Ruhe großzügig bemessen werden. Übliche Protokolle sehen ca. 10, maximal 15 Minuten vor (Kramer et al., 2020). Diese Zeitspanne basiert historisch vor allem auf Erfahrungen mit Adenosin. Bei Abbruch der Adenosin-Infusion normalisiert sich die Perfusion meist innerhalb weniger Minuten, wie auch in unseren Ergebnissen, sodass  $\geq 10$  Minuten als ausreichend galten. Wie zuvor dargelegt, ist dies für Regadenoson jedoch kritisch zu sehen. Literaturberichte empfehlen daher, wenn möglich  $\geq 15$  Minuten zu warten, bevor die Ruheperfusion akquiriert wird (Dandeka, 2014).

Auch die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass der MBF in der Ruhephase bei kurzen Pausenintervallen nach Regadenoson-Stress signifikant erhöht bleibt und erst mit zunehmender Dauer des Pausenintervalls sukzessive abnimmt. Insbesondere bei Pausenintervallen  $\leq 18$  Minuten zeigte sich ein deutlich erhöhter Ruhe-MBF ( $> 1,2$  ml/min/g) sowie eine deutlich reduzierte MPR ( $< 2,0$ ), obwohl keine manifeste Perfusionsstörung vorlag. Erst ab einem Intervall von etwa 26 Minuten wurde ein MBF im erwartbaren Ruhebereich (0,9-1,0 ml/min/g) sowie eine MPR  $> 2,0$  erreicht. Ab 32 bis 36 Minuten näherten sich die Werte schließlich dem in der Literatur beschriebenen Referenzbereich (MPR 3,5-4,1) an (vgl. Brown et al. (2023), Kotecha et al. (2021), Kellman et al. (2017)). Unsere Ergebnisse belegen, dass ein Pausenintervall von mindestens 25-30 Minuten erforderlich ist, um zuverlässige MBF- und MPR-Werte zu erhalten.

Bei der Planung des Untersuchungsablaufs sollte neben der pharmakodynamischen Erholung nach Stressmittelgabe auch das Kontrastmittelmanagement berücksichtigt werden, da die Signalintensität und Bildkonstanz über den zeitlichen Verlauf stark von der Kontrastmittelkinetik und der Anpassung der Inversion Time (TI) abhängen. Wagner et al. (2006) konnten zeigen, dass die mittels MRT gemessene Infarktgröße innerhalb eines Zeitfensters von 5 bis 30 Minuten nach Kontrastmittelgabe sowie bei Dosen zwischen 0,1 und 0,2 mmol/kg stabil bleibt, sofern entsprechende TI-Anpassungen vorgenommen werden.

Eine Verlängerung des Pausenintervalls wirkt sich zwar auf die Gesamtdauer der Untersuchung aus und kann den Workflow beeinflussen; durch eine sinnvolle Nutzung dieser Zeit, beispielsweise zur Erfassung zusätzlicher Cine-Sequenzen oder anderer funktioneller Parameter, lässt sich die Effizienz der Untersuchung dennoch erhalten.

### **3.4.2 Umstellung des Untersuchungsprotokolls**

Vor dem Hintergrund aktueller Forschungsergebnisse sowie unserer Studienergebnisse erscheint das derzeit gebräuchliche Stress-Ruhe-Protokoll unter Verwendung von Regadenoson als fehleranfällig. Eine mögliche Lösung stellt die Umkehr des Protokolls in ein Ruhe-Stress-Ruhe (RSR)-Schema dar. Hierbei wird der Ruhe-MBF vor Applikation des Vasodilatators gemessen, sodass ein unverfälschter, physiologischer Basiswert erhoben werden kann. In unserer Studie lag der MBF in dieser ersten Ruheaufnahme bei 0,8 ml/min/g, dem niedrigsten Wert im gesamten Kollektiv. Die anschließende Stressaufnahme zeigte einen deutlichen Anstieg auf 2,4 (2,0-2,6) ml/min/g, während der MBF in der zweiten Ruheaufnahme, 19 Minuten nach Regadenoson-Gabe, mit 1,0 (0,9-1,3) ml/min/g immer noch erhöht war. Dennoch war der Unterschied zwischen beiden Ruhewerten nicht signifikant ( $p = 0,79$ ).

Dieses angepasste Protokoll ermöglicht eine valide MPR-Berechnung aus echtem Ruhe- und maximalem Stresswert. Für das RSR-Protokoll konnte eine mediane MPR von 3,0 (2,6-3,5) errechnet werden, ein Wert, der im erwarteten Normbereich liegt (Brown et al., 2023). Demgegenüber zeigten klassische Stress-Ruhe-Protokolle mit Ruheaufnahmen 10 bis 18 Minuten nach der Stressesequenz durchweg signifikant niedrigere MPR-Werte: 1,6 (1,4-1,8) bei 10 Minuten Pause, 1,9 (1,4-2,3) bei 18 Minuten.

Einwände gegen das RSR-Protokoll nehmen Bezug auf die potenzielle Kontrastmittelakkumulation in infarzierten Arealen, die Stressperfusionseffekte maskieren. Subtile Belastungsischämien könnten leichter übersehen werden (Gerber et al., 2008). Doch durch moderne Dual-Sequenz-Techniken und den Einsatz reduzierter Kontrastmitteldosen (0,05-0,075 mmol/kg) lassen sich beide Bildphasen artefaktarm und zuverlässig darstellen (Kotecha et al., 2021). Damit ist auch dieser Vorbehalt weitgehend entkräftet.

### 3.4.3 Aminophyllin-Gabe zur Antagonisierung

Alternativ bleibt die Option der routinemäßigen Gabe von Aminophyllin nach der Stressphase, wie u. a. von Vasu et al. (2011) vorgeschlagen, um die Residualwirkung von Regadenoson zu antagonisieren.

Eine etablierte Methode, insbesondere in der Nuklearkardiologie, ist die Applikation von Aminophyllin, um die vasodilatatorische Wirkung von Regadenoson oder Adenosin vorzeitig zu beenden. Aminophyllin (ein Theophyllin-Derivat) antagonisiert die Adenosin-Rezeptoren und kann so die Hyperämie rasch rückgängig machen. In vielen CMR-Laboren gehört Aminophyllin zur Notfallmedikation bei Nebenwirkungen; es lässt sich jedoch auch prophylaktisch einsetzen, sobald die Stress-Bildgebung abgeschlossen ist (Freed et al., 2013). Durch Gabe von z.B. 125-250 mg Aminophyllin i.v. nach den Stress-Perfusionsbildern kann theoretisch die Resthyperämie aufgehoben werden, wodurch eine frühere und "echtere" Ruheperfusion erreichbar werden sollte. Die Evidenz hierfür ist uneinheitlich: Bei Dandekar et al. (2014) führte Aminophyllin in ihrem Regadenoson-CMR-Protokoll dazu, dass die 15-Minuten-Perfusion vollständig auf basale Werte zurückkehrte. Ohne Aminophyllin blieb die CFR in ihrem Kollektiv bis zum Start der Ruhesequenz erhöht (Dandekar et al, 2014). Allerdings zeigen die Daten auch Grenzen: In Bhaves Studie war die Erholung mit 125 mg Aminophyllin zwar deutlich verbessert, aber in einigen Fällen (n=7) dennoch unvollständig (Bhave, 2012). Möglicherweise war die Dosierung hier zu niedrig angesetzt, oder die individuelle Pharmakodynamik variierte. Wichtig ist auch zu beachten, dass Aminophyllin zwar die Koronardilatation stoppt, aber nicht alle Regadenoson-Effekte umkehrt. So bleibt beispielsweise die vom Regadenoson induzierte Herzfrequenzsteigerung unter Aminophyllin teilweise bestehen (Lieu et al., 2007). Für die Bildgebung ist primär relevant, dass die Myokarddurchblutung normalisiert ist. Ein höherer Puls per se beeinträchtigt die Ruheperfusion nicht wesentlich, könnte aber die diagnostische Interpretation (z.B. diastolische Füllung auf Cine) beeinflussen. Praktisch könnte dies folgendermaßen aussehen. Direkt nach Abschluss der Stress-Perfusionssequenz (und ggf. nachfolgenden Cines) verabreicht man Aminophyllin, überwacht Herzfrequenz/Rhythmus, und kann dann bereits nach wenigen Minuten die Ruheperfusion sicher durchführen. Insgesamt erscheint die Evidenz zur routinemäßigen Aminophyllin-Gabe widersprüchlich und es bedarf weiterer Untersuchungen, um Dosierung, Timing und Nutzen einer prophylaktischen Applikation eindeutig zu klären.

#### **3.4.4 Wahl des Vasodilatators (Adenosin vs. Regadenoson)**

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der Vergleich mit der klassischen Adenosin-Stress-CMR. Adenosin galt lange Zeit als der Goldstandard in der pharmakologischen Stressinduktion. Aufgrund seiner extrem kurzen Halbwertszeit von weniger als 10 Sekunden normalisiert sich die myokardiale Perfusion in der Regel bereits 2-3 Minuten nach Beendigung der Infusion. Dementsprechend wurden in klassischen Adenosin-Protokollen Ruheaufnahmen üblicherweise frühestens 3 bis 5 Minuten nach Infusionsende durchgeführt, um ein vollständiges Abklingen der vasodilatatorischen Wirkung sicherzustellen (Al Jaroudi, Iskandrian Ami, 2009). Die überwiegende Zahl der Studien zeigt dabei eine zuverlässige Rückkehr zur basalen Perfusion, was Adenosin eine hohe Protokollstabilität verleiht, insbesondere bei qualitativer Befundung ohne MBF-Quantifizierung.

Im Gegensatz dazu ist Regadenoson durch eine deutlich längere Wirkzeit und das Fehlen eines unmittelbaren Umkehrmechanismus gekennzeichnet. Nach einmaliger Bolusgabe entfaltet sich die Hyperämie dosisunabhängig, jedoch mit variabler Dauer, teilweise persistierend über 15 bis 20 Minuten, wie unsere Daten und die Ergebnisse von Bhavani et al. (2012) und Vasu et al. (2011) belegen. Die Durchführung der Ruheaufnahme nach Regadenoson-Stress ist somit mit dem Risiko einer Resthyperämie behaftet.

Ein weiterer praktischer Vorteil von Regadenoson besteht darin, dass aufgrund der Bolusgabe lediglich ein einziger venöser Zugang erforderlich ist. Im Gegensatz zur kontinuierlichen Infusion bei Adenosin erleichtert dies nicht nur das Handling, sondern erhöht auch den Patientenkomfort während der Untersuchung. Zudem ist die Substanz selektiver für den  $A_2A$ -Rezeptor und verursacht damit deutlich seltener Nebenwirkungen wie AV-Block, Bronchospasmus oder Thoraxdruck, was gerade bei multimorbiden oder älteren Patient:innen von Vorteil ist. In den USA hat Regadenoson Adenosin in der klinischen Routine nahezu vollständig ersetzt (vgl. ADVANCE 3 clinical trial, Elkholy et al., 2021). Auch in Europa steigt die Akzeptanz stetig.

Unsere Ergebnisse und die aktuelle Studienlage zeigen jedoch deutlich: Die Verwendung von Regadenoson erfordert ein angepasstes Protokollmanagement, wenn eine MBF Quantifizierung durchgeführt werden soll. Für Abteilungen mit Zugang zu beiden Vasodilatoren ergibt sich daraus eine praxisnahe Implikation: Bei

geplanten Untersuchungen mit quantitativer Perfusionsanalyse oder in Forschungskontexten, in denen die MPR ein zentrales Zielkriterium darstellt, erscheint der Einsatz von Adenosin sinnvoll. Regadenoson hingegen bietet sich für Routineuntersuchungen mit primär visueller Befundung an, etwa bei unklaren Thoraxschmerzen oder zur ischämiegerichteten Abklärung bei bekannter KHK. Entscheidend ist jedoch nicht allein die Wahl des Vasodilatators, sondern das Verständnis seiner Wirkung und die konsequente Umsetzung eines dafür optimierten Protokolls.

### 3.4.5 Fazit

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die Anwendung eines klassischen Stress-Ruhe-Protokolls unter Regadenoson erhebliche Limitationen birgt, insbesondere im Hinblick auf die quantitative Bestimmung der MPR. Ursache hierfür ist eine deutlich verlängerte Wirkungsdauer des Stressmedikaments, die auch 15-20 Minuten nach Bolusapplikation zu einer anhaltenden Hyperämie führt. Dies hat zur Folge, dass Ruheaufnahmen in dieser Phase keine basale Perfusion, sondern residual hyperämische Zustände abbilden, ein Umstand, der systematisch zu erhöhten Ruhe-MBF-Werten und damit zu einer Unterschätzung der MPR führt.

Unsere Ergebnisse belegen, dass selbst bei nachweislich ausreichender Hyperämie eine verlässliche MPR-Bestimmung nur dann möglich ist, wenn entweder ein ausreichend langes Pausenintervall ( $\geq 20$  Minuten) eingehalten oder ein Ruhe-Stress-Ruhe-Protokoll (RSR) angewendet wird. Das RSR-Protokoll erwies sich hierbei als besonders zuverlässig: Es ermöglichte eine unverfälschte Erhebung der Ruheperfusion vor Stressgabe und somit eine valide MPR-Berechnung. Die in diesem Rahmen erzielten MPR-Werte lagen im physiologischen Referenzbereich ( $\sim 3,0$ ), während klassische Stress-Ruhe-Protokolle, selbst bei verlängerten Pausen, deutlich niedrigere und damit potenziell irreführende Werte lieferten.

Im Kontext der klinischen Praxis hat diese Problematik erhebliche Relevanz: Eine fehlerhafte Unterschätzung der MPR kann nicht nur die Spezifität zur Detektion hämodynamisch relevanter Koronarstenosen vermindern, sondern auch zu einer Fehlklassifikation von mikrovaskulären Dysfunktionen oder Mehrgefäßerkrankungen führen. Gerade in einem diagnostischen Umfeld, in dem die CMR zunehmend als nicht-invasive Alternative zur invasiven FFR eingesetzt wird, ist eine valide und reproduzierbare MPR-Bestimmung unerlässlich – sowohl zur Risikostratifizierung als auch zur therapeutischen Entscheidungsfindung.

Insgesamt bestätigen unsere Daten die Notwendigkeit einer gezielten Protokollanpassung bei der Anwendung von Regadenoson in der kardialen Stress-CMR. Die Wahl des Vasodilatators sollte dabei nicht isoliert betrachtet werden, sondern stets im Kontext der geplanten Bildauswertung und des klinischen Settings erfolgen. Während Regadenoson in der Routineanwendung klare praktische Vorteile bietet, erfordert seine längere Wirkdauer ein angepasstes und evidenzbasiertes Untersuchungsprotokoll, um die diagnostische Aussagekraft der Stress-CMR voll

auszuschöpfen. Bei geplanten quantitativen Perfusionsanalysen, insbesondere mit MPR-Fokus, erscheint daher die Verwendung von Adenosin oder alternativ der Einsatz eines RSR-Protokolls unter Regadenoson als methodisch überlegen.

### **3.5 Validierung durch zweite Ruheperfusion**

Zur Validierung der quantitativen Ruheperfusion unter Regadenoson wurde bei allen Proband:innen eine zweite Ruhe-MBF-Messung durchgeführt. Diese zweite Messung erfolgte typischerweise nach einem längeren Intervall (26-36 Minuten) am Ende der Untersuchung, da zu diesem Zeitpunkt eine vollständige Normalisierung der myokardialen Perfusion angenommen wurde und welche als Referenzwerte fungieren soll.

Der Vergleich der MBF-Werte zwischen der ersten und zweiten Ruhephase zeigte, dass bei kurzen Pausenintervallen (z. B. 10-15 Minuten) signifikant höhere MBF-Werte in der ersten Ruheaufnahme gemessen wurden. So lag der MBF nach 10 Minuten bei 1,5 (1,0-2,0) ml/min/g, während er in der zweiten Ruheaufnahme nach 26 Minuten im Median auf 0,9 (0,7-1,0) ml/min/g absank. Dieser Unterschied war statistisch hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) und weist auf eine anhaltende Residualhyperämie nach Regadenoson hin. Die Validierung durch eine zweite Ruheaufnahme bestätigte somit, dass die in der ersten Ruhephase gemessene Durchblutung bei kurzen Pausenintervallen deutlich überschätzt wurde. Auch die MPR war entsprechend erniedrigt und zeigte erst bei der zweiten Ruheaufnahme, insbesondere bei Intervallen  $>30$  Minuten, wieder physiologische Werte  $\geq 2,5$  (Brown et al., 2023).

### **3.6 Adenosin Vergleichsgruppe**

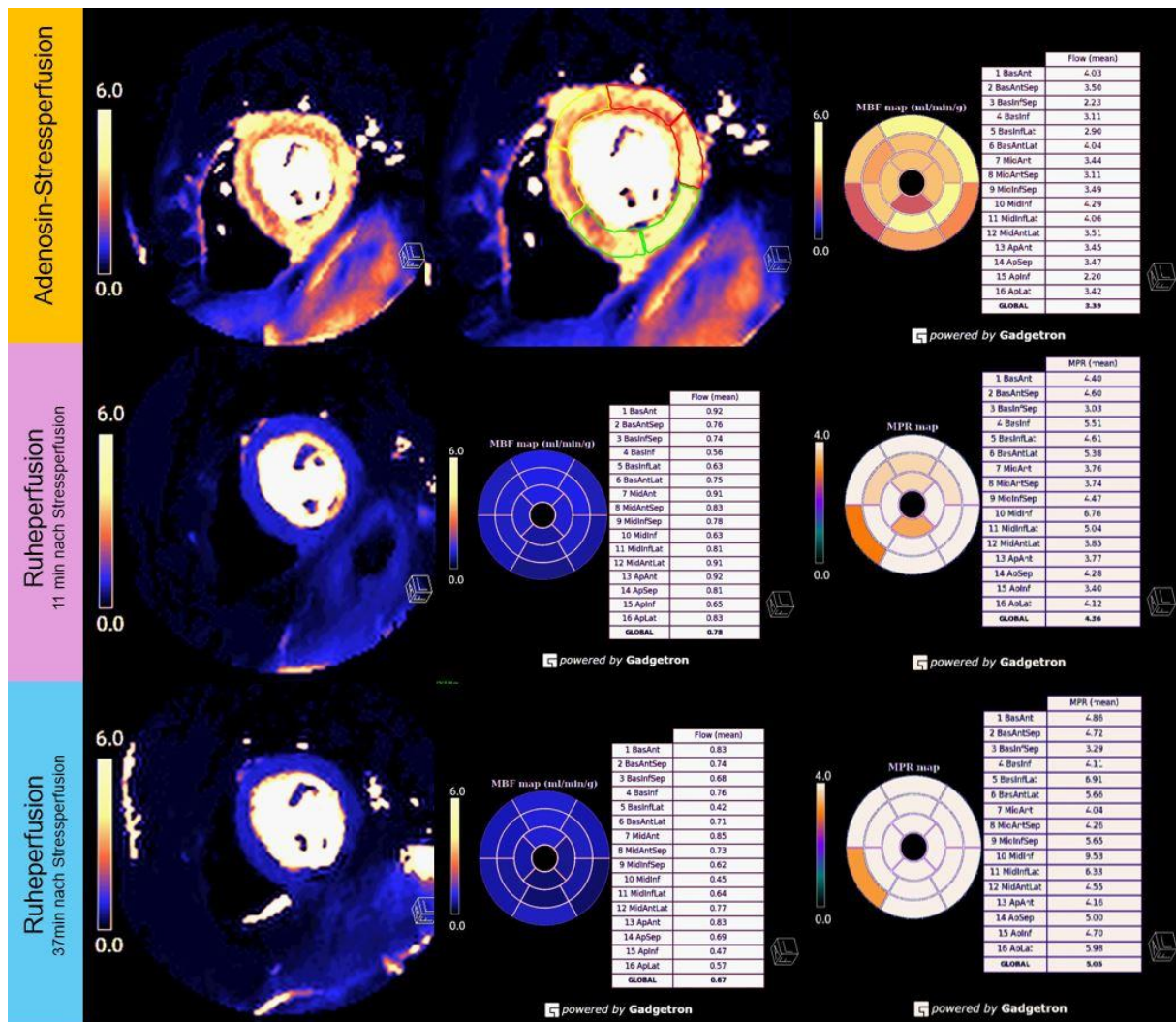
In der Adenosin-Gruppe zeigten sich nach Stress-Perfusion erwartungsgemäß ein deutlicher Anstieg des MBF sowie eine adäquate MPR. Der MBF unter Stress betrug 2,5 (2,1-3,1) ml/min/g, was vergleichbar war mit den Werten der Regadenoson-Gruppen. So zeigte beispielsweise die Regadenoson-10min-Gruppe einen nahezu identischen Stress-MBF von 2,4 (2,0-2,9) ml/min/g ( $p = 0,79$ ). Auch in den übrigen Regadenoson-Gruppen lagen die Stresswerte in einem vergleichbaren Bereich (2,2-2,6 ml/min/g), sodass insgesamt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der maximalen Vasodilatation zwischen Adenosin und Regadenoson beobachtet wurden.

Im Unterschied dazu wies die Adenosin-Gruppe eine signifikant niedrigere Ruheperfusion auf. Der MBF in Ruhe lag bei 0,8 (0,7-0,9) ml/min/g, wohingegen unter Regadenoson, insbesondere bei kurzen Pausenintervallen, deutlich höhere Werte gemessen wurden (z. B. 1,5 (1,0-2,0) ml/min/g bei 10 min,  $p < 0,001$ ). Auch bei 15 und 18 Minuten lagen die Ruhewerte unter Regadenoson mit 1,2 (1,0-1,6) bzw. 1,2 (0,9-1,4) ml/min/g signifikant über dem Niveau der Adenosin-Gruppe.

Entsprechend war die MPR unter Adenosin mit 3,1 (2,7-3,8) deutlich höher als unter Regadenoson bei kurzen Pausenintervallen (z. B. 1,6 (1,4-1,8) bei 10 min,  $p < 0,001$ ). Erst bei Pausenintervallen von  $\geq 26$  Minuten näherte sich die MPR unter Regadenoson dem Niveau von Adenosin an (z. B. 2,6 (2,3-3,0) bei 35 min).

Auch in Bezug auf die Herzfrequenz zeigten sich Unterschiede: Während die maximale Herzfrequenz unter Adenosin bei 95 (83-102)/min lag, wurden unter Regadenoson tendenziell höhere Werte beobachtet, insbesondere bei 12 und 15 Minuten (100 (96-106) bzw. 99 (94-106)/min,  $p = 0,114$ ). In der Ruhephase war die HF in der Adenosin-Gruppe mit 73 (66-81) /min signifikant niedriger als in der Regadenoson-Gruppe bei 10 Minuten (85 (76-89,8)/min,  $p < 0,01$ ), was auf eine raschere Normalisierung der Herzfrequenz nach Adenosingabe hinweist.

Zusammenfassend zeigte sich, dass Adenosin eine zuverlässige und reproduzierbare Vasodilatation mit klar definiertem Rückgang der Wirkung innerhalb kurzer Zeit erzeugt, während Regadenoson, abhängig vom Pausenintervall, eine prolongierte Wirkung auf die Ruheperfusion und damit die MPR entfalten kann. Die Adenosin-Gruppe diene somit als geeignete Referenz zur Validierung der Ruhe- und Stresswerte der Regadenoson-Gruppen.



**Abbildung 14**

Globale und segmentale Quantifizierung bei einer 60-jährigen Patientin mit Belastungsdyspnoe und erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil zur Risikostratifizierung, ohne Hinweis auf Belastungsischämie, nach Adenosin-Stressperfusion. Es zeigten sich im Studienvergleich mit 3,39 ml/min/g normale Stress-MBF Werte (2,3-3,7 ml/min/g) sowie nach Ruheperfusion<sup>11min</sup> mit MBF 0,78ml/min/g und MPR 4,36 sowie nach erneuter Ruheperfusion<sup>37min</sup> mit MBF 0,67ml/min/g und MPR 5,05ml/min/g normale Werte (normale Ruhe-MBF 0.8-1.3 ml/min/g, normale MPR zwischen 2.6- 4.1, vgl. Catania et al., 2025)

### 3.7 Ruhe-Stress-Ruhe-Protokoll

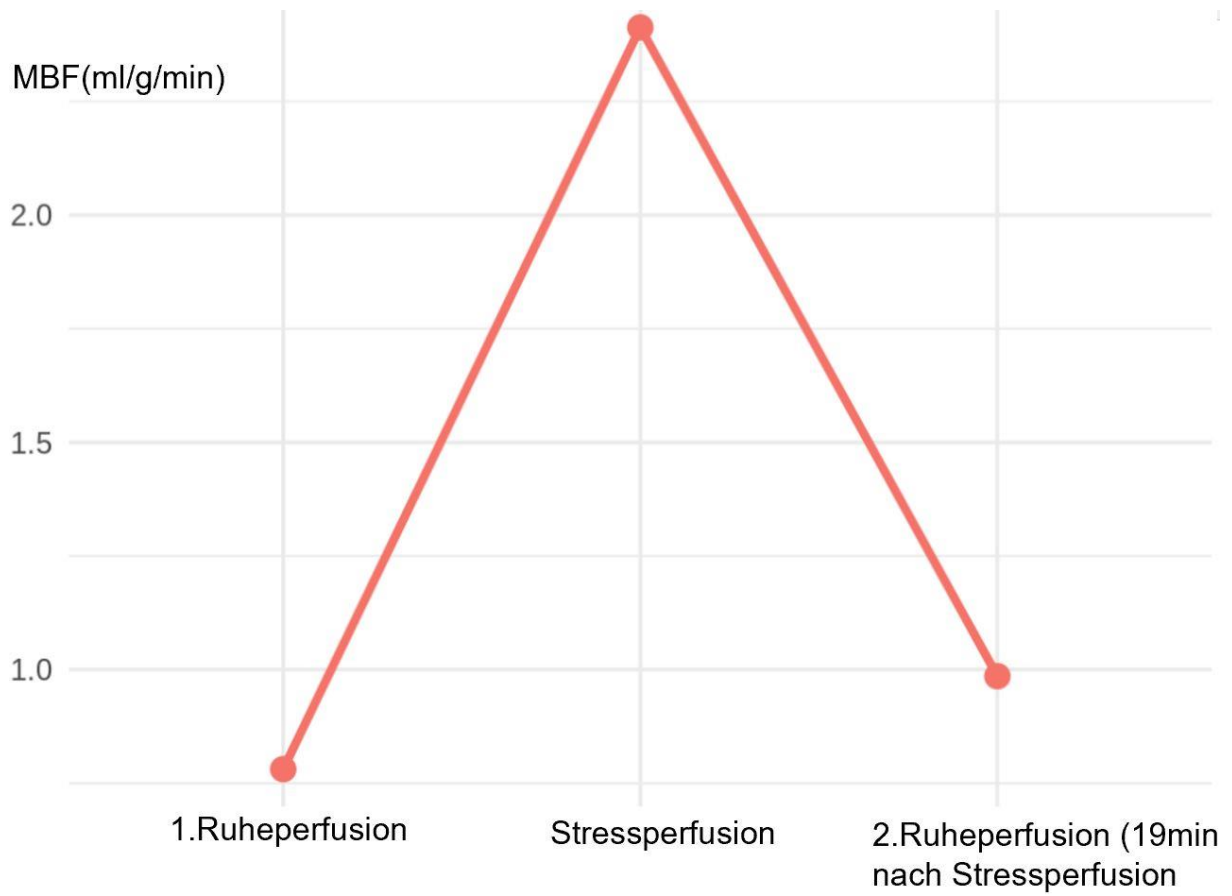
Der Grund für die Anwendung des Ruhe-Stress-Ruhe-Protokolls (RSR) liegt in der Herausforderung, unter Regadenoson selbst bei verlängerten Pausenintervallen eine zuverlässige Ruheperfusion zu erfassen. Die zuvor dargestellten Ergebnisse zeigen, dass der MBF auch 15 bis 20 Minuten nach Stressperfusion noch deutlich erhöht sein kann, was auf eine anhaltende Residualhyperämie hindeutet. Infolgedessen besteht beim klassischen Stress-Ruhe-Protokoll die Gefahr, dass der vermeintliche Ruhewert fälschlich erhöht ist und somit zu einer systematischen Unterschätzung der MPR führt.

Das umgekehrte Protokoll mit vorgeschalteter Ruheaufnahme umgeht diese Problematik. Durch die Erhebung der Ruheperfusion vor der Gabe des Vasodilatators kann sichergestellt werden, dass ein pharmakologisch unverfälschter, a.e. physiologischer MBF erfasst wird. Die anschließende zweite Ruheaufnahme dient vor allem der Reproduzierbarkeit und Validierung, ist jedoch diagnostisch nicht entscheidend. Dieser Ansatz erlaubt eine präzisere Bestimmung der MPR, da der Ruhewert unabhängig von möglichen Spätwirkungen des Stressors erhoben wird.

Die Ergebnisse des RSR-Protokolls bestätigten die diagnostische Eignung dieses Ansatzes. Der MBF in der ersten Ruheaufnahme lag bei 0,8 (0,7-0,9) ml/min/g und stellte damit den niedrigsten Ruhewert im gesamten Kollektiv dar. Unter Regadenoson-Stress stieg der MBF auf 2,4 (2,0-2,6) ml/min/g an. In der zweiten Ruheaufnahme, die 19 Minuten nach der Stressesequenz erfolgte, betrug der MBF 1,0 (0,9-1,3) ml/min/g. Der direkte Vergleich zwischen der ersten und zweiten Ruheaufnahme zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,79$ ) (vgl. Abbildung 15).

Im Vergleich zu klassischen Regadenoson-Gruppen lagen die Ruhe-MBF-Werte bei identischen oder sogar längeren Intervallen (z. B. 1,2 (0,9-1,4) ml/min/g bei 18 Minuten) zum Teil signifikant über den Werten des RSR-Protokolls, was auf eine persistierende Hyperämie schließen lässt. Dies unterstreicht, dass selbst mit verlängerten Pausen die Gefahr verfälschter Ruhewerte besteht. Auch die Berechnung der MPR bestätigte die methodische Zuverlässigkeit des Ruhe-Stress-Ruhe-Protokolls. Ausgehend vom ersten, unverfälschten Ruhewert ließ sich für die RSR-Gruppe eine MPR von 3,0 (2,6-3,5) berechnen – ein Wert, der im erwarteten Normbereich für gesunde bzw. nicht-ischämische Myokardareale liegt (Brown et al., 2023). Im Vergleich dazu zeigten die Regadenoson-Gruppen mit klassischem Protokoll mit Ruheaufnahmen 10 bis 18 Minuten nach Stressgabe durchweg signifikant niedrigere MPR-Werte. So lag die MPR nach 10 Minuten Pause bei 1,6 (1,4-1,8), nach 12 Minuten bei 1,6 (1,3-1,9) und selbst nach 18 Minuten noch bei 1,9 (1,4-2,3). Erst bei Pausenintervallen  $\geq 30$  Minuten näherte sich die MPR dem physiologischen Referenzbereich (z. B. 2,6 (2,3-3,0) nach 35 Minuten, 3,7 (2,9-3,9) nach 36 Minuten).

Das RSR-Protokoll bietet daher eine methodisch robuste Alternative zur Standardsequenz, insbesondere bei Verwendung von Regadenoson. Es liefert zuverlässigere Daten zur Ruheperfusion und stellt eine valide Grundlage zur Berechnung der MPR dar.



**Abbildung 15**

Diagramm zur Veranschaulichung des MBF im Rahmen eines Ruhe-Stress-Ruhe-Protokolls (RSR) bei Verwendung von Regadenoson als Vasodilatator.

## **4. Diskussion**

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen, dass die Länge des Pausenintervalls zwischen Stress- und Ruheperfusion unter Regadenoson maßgeblichen Einfluss auf die Messung des MBF und der MPR hat. Bei zu kurzer Pause resultieren fälschlich erhöhte Ruhewerte, was zu einer systematischen Unterschätzung der MPR führt. Ursächlich hierfür ist eine anhaltende Residualhyperämie unter Regadenoson, die sich trotz subjektivem Abklingen der Stresssymptome hämodynamisch noch nach über 15 Minuten nachweisen lässt.

### **4.1. Pharmakokinetische Unterschiede von Regadenoson**

Aufgrund der pharmakokinetischen Unterschiede der Vasodilatoren ergibt sich die Notwendigkeit für eine unterschiedliche Protokollgestaltung: Standardisierte Untersuchungsabläufe, die ursprünglich für Adenosin entwickelt wurden, sind auf Regadenoson nicht direkt übertragbar, weder im Hinblick auf den optimalen Zeitpunkt der Stress-Bildgebung noch im Hinblick auf die Erfassung der Ruheperfusion nach Stress. Die Berücksichtigung der spezifischen Pharmakokinetik von Regadenoson ist somit unerlässlich, um valide perfusionsbezogene Parameter wie MBF und MPR korrekt zu bestimmen.

In unserer Studie wurde dieser Aspekt bereits bei der Patientenselektion berücksichtigt. Um eine tatsächliche Hyperämie sicherzustellen, wurden ausschließlich Patient:innen eingeschlossen, die gemäß den Kriterien nach Kotecha et al. eine adäquate vasodilatatorische Reaktion zeigten, definiert als ein Stress-MBF  $> 1,43$  ml/min/g in mindestens einem Myokardsegment, ein Herzfrequenzanstieg um  $> 15$  Schläge/min oder ein systolischer Blutdruckabfall von mindestens 10 mmHg. Vier Patient:innen, die diese Kriterien nicht erfüllten, wurden daher von der statistischen Analyse ausgeschlossen.

Trotz dieser sorgfältigen Selektion zeigen unsere Ergebnisse, dass auch bei nachweislich ausreichender Hyperämie die Ruheperfusion unter Regadenoson durch Residualeffekte beeinflusst bleiben kann, wenn das Pausenintervall zwischen Stress- und Ruhebildgebung zu kurz gewählt wird. Diese verzögerte Rückkehr zum basalen Perfusionszustand stellt eine wesentliche Limitation herkömmlicher Stress-Ruhe-

Protokolle dar und unterstreicht die Notwendigkeit, zeitlich angepasste Untersuchungsabläufe zu etablieren.

#### **4.2 Vergleich früherer Studien zum Untersuchungsprotokoll unter Regadenoson**

Bhave et al. (2012) erzielten ähnliche Ergebnisse zur Regadenoson-induzierten Hyperämie und deren Auswirkungen auf die MPR in der kardialen Magnetresonanztomographie. In einer Kohorte gesunder Proband:innen (n = 20) konnte gezeigt werden, dass die durch Regadenoson induzierte Hyperämie selbst 15 Minuten nach Bolusinjektion noch nicht vollständig abgeklungen war – auch dann nicht, wenn Aminophyllin zur Aufhebung der Wirkung eingesetzt wurde. So lag der MPR-Index bei Erholung (MPR<sub>i</sub>-recov) in der Gruppe ohne Aminophyllin signifikant 36 % unter dem Wert bei klassischem Ruhe-Stress-Protokoll (MPR<sub>i</sub>-recov:  $1,13 \pm 0,38$  vs. MPR<sub>i</sub>-rest:  $1,82 \pm 0,73$ ;  $p = 0,001$ ). In der Aminophyllin-Gruppe zeigte sich ebenfalls eine signifikante, wenngleich etwas geringere Abweichung: Der MPR<sub>i</sub> war 20 % niedriger als im Ruhe-Stress-Vergleich ( $1,40 \pm 0,35$  vs.  $1,73 \pm 0,43$ ;  $p = 0,04$ ). Diese Beobachtung legt nahe, dass es zu individuellen Unterschieden im zeitlichen Verlauf der Regadenoson-induzierten Vasodilatation kommen kann.

Eine Studie von Vasu et al. (2011) untersuchte, ob eine Ruheperfusionsmessung 20 Minuten nach Regadenoson-Stress, trotz Gabe von Aminophyllin, tatsächlich die basale Ruheperfusion widerspiegelt. In der prospektiven Untersuchung an 17 gesunden Proband:innen mit sehr niedrigem kardiovaskulären Risiko (Framingham-Score < 1 %) erfolgte zunächst eine basale Ruhebildgebung, gefolgt von einer Stress-CMR 70 Sekunden nach Regadenoson-Gabe (400 µg) und anschließend einer weiteren Ruhebildgebung nach 20 Minuten. Alle Proband:innen erhielten 100 mg Aminophyllin zur Reversion der Hyperämie. Die Ergebnisse zeigten, dass der MBF bei der zweiten Ruheaufnahme signifikant höher war als beim initialen Ruhe-Scan ( $1,43 \pm 0,10$  vs.  $1,18 \pm 0,07$  ml/min/g;  $p = 0,009$ ), obwohl eine Erholungszeit von 20 Minuten eingehalten und Aminophyllin verabreicht worden war. In der Konsequenz wurde die MPR bei Verwendung dieser post-Stress-Ruheaufnahme um durchschnittlich 15 % unterschätzt (MPR:  $2,75 \pm 0,21$  vs.  $3,33 \pm 0,22$ ;  $p = 0,005$ ).

Die aktuelle große Kohortenstudie von Androulakis et al. mit 435 Patient:innen unterstreicht die unterschiedlichen Auswirkungen von Regadenoson und Adenosin auf

die quantitative CMR-Perfusionsdiagnostik (Androulakis et al., 2024). In dieser Analyse zeigte sich, dass Patient:innen unter Regadenoson-Stress eine signifikant höhere Ruhe-MBF aufwiesen (1,00 ml/min/g vs. 0,86 ml/min/g) und infolgedessen eine niedrigere globale MPR (~2,23 vs. 2,70;  $p < 0,001$ ) im Vergleich zur Adenosin-Kohorte. Vergleichbar mit unseren Ergebnissen zeigte sich aber auch, dass der Stress-MBF zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich war (~2,13 vs. 2,21 ml/min/g;  $p = 0,18$ ). Dies stützt die Annahme, dass beide Vasodilatoren bei korrekter Anwendung eine vergleichbare maximale Hyperämie induzieren können. Der Unterschied in der MPR scheint somit primär auf die erhöhten Ruhewerte unter Regadenoson zurückzuführen zu sein, ein Effekt, der auch in unserer Studie beobachtet wurde.

Im direkten Vergleich unserer eigenen Daten konnten wir zudem zeigen, dass – bei entsprechender Protokollwahl und strenger Patientenselektion, vergleichbare Stress-MBF-Werte unter beiden Stressoren (Adenosin und Regadenoson) erzielt wurden. Dies spricht dafür, dass Regadenoson bei geeigneter Anwendung durchaus eine adäquate und klinisch gleichwertige Hyperämie erzeugt.

#### **4.3 Klinische Implikationen einer unterschätzten Perfusionsreserve**

Unsere Ergebnisse sowie o.g. Studien von Vasu et al. (2011), Bhave et al. (2012) und Androulakis et al. (2024) zeigen, dass ein nicht adäquat gewähltes Stress-Ruhe-Protokoll unter Regadenoson zu einer fälschlich erhöhten Ruheperfusion führt. In der Folge wird die MPR systematisch unterschätzt, womit potenziell erhebliche klinische Konsequenzen einhergehen können.

##### **4.3.1 Auswirkungen auf diagnostische Genauigkeit**

Die Stress-CMR birgt viele Vorteile als kosteneffizientes, nichtinvasives Verfahren zur Beurteilung von myokardialer Ischämie, Vitalität und kardialer Funktion. Randomisierte Studien und große Metaanalysen belegen nicht nur die exzellente diagnostische Sensitivität (> 88 %) und Spezifität (> 86 %) im Vergleich zur invasiven FFR, sondern auch seine Überlegenheit gegenüber SPECT (Patel et al., 2022). Dank hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung deckt Stress-CMR besonders subendokardiale Ischämiebereiche zuverlässig auf, Bildartefakte sind deutlich seltener als bei nuklearmedizinischen Verfahren (Yang et al., 2019).

Eine durch persistierende Regadenoson-Wirkung verursachte Unterschätzung der MPR, wie in unserer Studie gezeigt, kann weitreichende Konsequenzen für die diagnostische Genauigkeit der Stress-CMR haben.

#### **4.3.2 Fehlklassifizierung von mikrovaskulärer Dysfunktion**

Ein weiterer wesentlicher Aspekt der hier untersuchten Regadenoson-induzierten Hyperämie betrifft die diagnostische Bewertung der MPR im Kontext der koronaren mikrovaskulären Dysfunktion (CMD). Die MPR stellt einen etablierten funktionellen Marker der gesamten Koronardurchblutung dar und wird zunehmend zur nicht-invasiven Diagnostik von Mikrozirkulationsstörungen herangezogen, insbesondere bei Patient:innen ohne angiographisch nachweisbare epikardiale Stenosen (Taqueti Viviany and Di Carli Marcelo, 2018). Dabei gilt ein MPR-Wert von  $< 2,5$  als pathologisch und wird mit einer erhöhten kardiovaskulären Ereignisrate assoziiert (Pons-Lladó, Kellmann, 2022).

Ergebnisse wie die der Arbeit von Vasu et al. (2011) legen jedoch nahe, dass eine zu kurze Pausenzeit nach Regadenoson-Gabe die MPR signifikant verfälschen kann. In der genannten Studie wurde die MPR bei Berechnung mit dem post-stress MBF (15 Minuten nach Bolusgabe) aufgrund der persistierenden Hyperämie um durchschnittlich 25 % unterschätzt im Vergleich zur vorgeschalteten Ruhemessung ( $2,43 \pm 0,20$  vs.  $3,28 \pm 0,32$ ;  $p = 0,03$ ). Auch durch die Gabe von Aminophyllin ließ sich diese Verzerrung nicht bei allen Patient:innen vollständig aufheben (MPR  $3,35 \pm 0,44$  vs.  $3,30 \pm 0,52$ ;  $p = 0,95$ ) (Vasu et al., 2011). Diese Messverfälschung birgt die Gefahr der Fehlklassifikation. Eine fälschlich erniedrigte MPR könnte irrtümlich als Hinweis auf eine mikrovaskuläre Dysfunktion oder, bei multiplen hypoperfundierten Arealen, auf eine Mehrgefäßerkrankung gewertet werden. In der Kohorte von Vasu et al. (2011) hätten zahlreiche Patient:innen unter einem Standardprotokoll mit lediglich zehnminütiger Pause nach Stressbildgebung fälschlich pathologische MPR-Werte aufgewiesen, obwohl objektiv keine relevante Perfusionsstörung vorlag.

#### **4.3.3 Prognostische Relevanz der MPR für Diagnostik und Therapieentscheidung**

Zahlreiche Arbeiten zeigen, dass eine reduzierte MPR mit kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt und Gesamtmortalität korreliert. In einer großen CMR-basierten Kohorte mit über 1.000 Patient:innen konnte gezeigt werden, dass sowohl Stress-MBF als auch MPR wichtige Prädiktoren für das Auftreten kardiovaskulärer

Ereignisse sind (Fu et al., 2024). Diese Beobachtung steht im Einklang mit PET-basierten Langzeitdaten von Murthy et al. (2011), die in einer Studie mit über 4.000 Patient:innen eine reduzierte koronare Flussreserve (CFR, ähnlich zur MPR) als stärksten Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität identifizierten (Murthy et al., 2011). Die MR-INFORM-Studie konnte belegen, dass die kardiale Magnetresonanztomographie bei Patient:innen mit stabiler Angina pectoris und Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender kardialer Ereignisse nach einem Jahr der invasiven Koronarangiographie mit fraktioneller Flussreserve (FFR) nicht unterlegen war. Darüber hinaus war die CMR-gestützte Strategie mit einer signifikant geringeren Zahl invasiver Eingriffe assoziiert (Nagel et al., 2019). Diese Befunde unterstreichen den hohen diagnostischen und prognostischen Stellenwert der CMR im Rahmen der klinischen Entscheidungsfindung.

## **5. Zusammenfassung**

### Fragestellung:

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der Pausenlänge zwischen Stress- und Ruheperfusion auf die Messung des MBF und der MPR bei Verwendung von Regadenoson in der kardialen Magnetresonanztomographie (CMR) zu untersuchen. Im Fokus stand insbesondere die Frage, ob das klassische Stress-Ruhe-Protokoll unter Regadenoson zu einer systematischen Unterschätzung der MPR führt und ob alternative Protokolle wie die Ruhe-Stress-Ruhe-Sequenz (RSR) valide Messwerte liefern können.

### Methodik:

In der prospektiven CMR-Studie wurden verschiedene Protokollvarianten zur Durchführung der Perfusionsbildgebung unter Regadenoson untersucht. Hierbei wurden insbesondere verschiedene Pausenintervalle nach Gabe des Vasodilatators mit anschließender Ruhebildgebung verglichen (10, 12, 15, 18 Minuten) sowie eine erneute Ruheperfusion am Ende der Untersuchung zur Validierung durchgeführt. Zusätzlich wurde ein RSR-Protokoll untersucht, bei dem die Ruheperfusion vor Applikation von Regadenoson erfolgte. Die erhobenen quantitativen Parameter (MBF und MPR) wurden hinsichtlich ihrer physiologischen Plausibilität, Reproduzierbarkeit und Abhängigkeit von Protokolldetails analysiert.

### Ergebnisse:

Die Ergebnisse zeigen, dass eine zu kurze Pause nach Regadenoson-Gabe zu einem anhaltend erhöhten Ruhe-MBF führt, was wiederum die MPR systematisch unterschätzt. So lag die MPR bei einem Pausenintervall von 10 Minuten bei nur 1,6, während nach 36 Minuten Pause ein Wert von 3,7 erreicht wurde. Das RSR-Protokoll lieferte mit einer MPR von 3,0 (2,6-3,5) robuste und valide Ergebnisse im erwarteten physiologischen Bereich. Gleichzeitig zeigten sich unter dem klassischen Protokoll selbst bei verlängerten Pausen von bis zu 20 Minuten persistierende Residualeffekte, die mit einer erhöhten Ruheperfusion einhergingen. Der Vergleich mit Adenosin zeigte, dass zwar vergleichbare Stress-MBF-Werte erreicht werden können, jedoch unter Regadenoson deutlich häufiger verfälschte Ruhewerte auftreten, sofern das Protokoll nicht angepasst wird.

### Diskussion:

Die Untersuchung verdeutlicht, dass Regadenoson im Gegensatz zu Adenosin eine verlängerte und teils individuell variable pharmakodynamische Wirkung entfaltet. Während bei Adenosin eine kurze Wartezeit von 3-5 Minuten zur Normalisierung der Perfusion genügt, sind unter Regadenoson auch nach 20 Minuten noch Resteffekte messbar. Die daraus resultierende Unterschätzung der MPR hat direkte klinische Implikationen: Es besteht das Risiko der Fehlklassifikation von Patient:innen mit normaler koronarer Funktion als Fälle mit mikro- oder multivaskulärer Ischämie. Die Arbeit diskutiert daher alternative Strategien wie den Einsatz von Aminophyllin zur Protokollverkürzung sowie die Vorteile des RSR-Protokolls hinsichtlich Messgenauigkeit und diagnostischer Sicherheit.

### Schlussfolgerung:

Die vorliegenden Daten zeigen, dass bei Einsatz von Regadenoson in der CMR eine Anpassung des Untersuchungsprotokolls erforderlich ist, um valide Ruhe-MBF- und MPR-Werte zu erhalten. Das klassische Stress-Ruhe-Protokoll ist unter Standardbedingungen ungeeignet, wenn quantitative Auswertungen angestrebt werden. Die Umstellung auf ein Ruhe-Stress-Ruhe-Protokoll stellt eine praktikable Option dar, um die diagnostische Aussagekraft der MPR aufrechtzuerhalten. Die Ergebnisse betonen die Notwendigkeit, Protokolle nicht starr von Adenosin auf Regadenoson zu übertragen, sondern individuell und substanzspezifisch zu

adaptieren. Nur so kann die Stress-CMR ihr volles diagnostisches und prognostisches Potenzial entfalten.

## 6. Literaturverzeichnis

- Al Jaroudi, Wael, and E. Iskandrian Ami. "Regadenoson: A New Myocardial Stress Agent." *JACC* 54, no. 13 (2009/09/22 2009): 1123-30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.089>.
- Androulakis, E., G. Georgiopoulos, A. Azzu, E. Surkova, A. Bakula, P. Papagkikas, A. Briasoulis, *et al.* "Reduced Response to Regadenoson with Increased Weight: An Artificial Intelligence-Based Quantitative Myocardial Perfusion Study." *J Cardiovasc Magn Reson* 26, no. 2 (Winter 2024): 101066. <https://doi.org/10.1016/j.jocmr.2024.101066>.
- Bhave, N. M., B. H. Freed, C. Yodwut, D. Kolanczyk, K. Dill, R. M. Lang, V. Mor-Avi, and A. R. Patel. "Considerations When Measuring Myocardial Perfusion Reserve by Cardiovascular Magnetic Resonance Using Regadenoson." [In eng]. *J Cardiovasc Magn Reson* 14, no. 1 (Dec 28 2012): 89. <https://doi.org/10.1186/1532-429x-14-89>.
- Brown, L. A. E., G. S. Gulsin, S. C. Onciul, D. A. Broadbent, J. L. Yeo, A. L. Wood, C. E. D. Saunderson, *et al.* "Sex- and Age-Specific Normal Values for Automated Quantitative Pixel-Wise Myocardial Perfusion Cardiovascular Magnetic Resonance." [In eng]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 24, no. 4 (Mar 21 2023): 426-34. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac231>.
- Catania, Roberta, Sandra Quinn, Amir A. Rahsepar, Tugce Agirlar Trabzonlu, Jay B. Bisen, Kelvin Chow, Daniel C. Lee, *et al.* "Quantitative Stress First-Pass Perfusion Cardiac Mri: State of the Art." *RadioGraphics* 45, no. 3 (2025/03/01 2025): e240115. <https://doi.org/10.1148/rg.240115>.
- Cerqueira, Manuel, Neil Weissman, Vasken Dilsizian, Alice Jacobs, Sanjay Kaul, Warren Laskey, Dudley Pennell, *et al.* "Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance - J CARDIOVASC MAGN RESON* 4 (05/23 2002): 203-10. <https://doi.org/10.1081/JCMR-120003946>.
- Dandekar, Vineet K., Michael A. Bauml, Andrew W. Ertel, Carolyn Dickens, Rosalia C. Gonzalez, and Afshin Farzaneh-Far. "Assessment of Global Myocardial Perfusion Reserve Using Cardiovascular Magnetic Resonance of Coronary Sinus Flow at 3 Tesla." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 16, no. 1 (2014/12/05/ 2014): 24. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/1532-429X-16-24>.
- Elkholy, K. O., O. Hegazy, A. Okunade, S. Aktas, and T. Ajibawo. "Regadenoson Stress Testing: A Comprehensive Review with a Focused Update." [In eng]. *Cureus* 13, no. 1 (Jan 27 2021): e12940. <https://doi.org/10.7759/cureus.12940>.
- Emrich, Tilman, Moritz Halfmann, U. Joseph Schoepf, and Karl-Friedrich Kreitner. "Cmr for Myocardial Characterization in Ischemic Heart Disease: State-of-the-Art and Future Developments." *European Radiology Experimental* 5, no. 1 (2021/03/25 2021): 14. <https://doi.org/10.1186/s41747-021-00208-2>.
- Freed, B. H., A. Narang, N. M. Bhave, P. Czobor, V. Mor-Avi, E. R. Zaran, K. M. Turner, *et al.* "Prognostic Value of Normal Regadenoson Stress Perfusion Cardiovascular Magnetic Resonance." [In eng]. *J Cardiovasc Magn Reson* 15, no. 1 (Dec 21 2013): 108. <https://doi.org/10.1186/1532-429x-15-108>.
- Fu, Q., S. Alabed, S. P. Hoole, G. Abraham, and J. R. Weir-McCall. "Prognostic Value of Stress Perfusion Cardiac Mri in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of the Scanner, Stress Agent, and

- Analysis Technique." [In eng]. *Radiol Cardiothorac Imaging* 6, no. 3 (Jun 2024): e230382. <https://doi.org/10.1148/ryct.230382>.
- Garefa, Chrysoula, Dominik F. Sager, Pascal S. Heiniger, Susanne Markendorf, Tobia Albertini, Stjepan Jurisic, Marko Gajic, *et al.* "Duration of Adenosine-Induced Myocardial Hyperaemia: Insights from Quantitative <sup>13</sup>N-Ammonia Positron Emission Tomography Myocardial Perfusion Imaging." *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 25, no. 10 (2024): 1367-73. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeae096>.
- Gerber, B. L., S. V. Raman, K. Nayak, F. H. Epstein, P. Ferreira, L. Axel, and D. L. Kraitchman. "Myocardial First-Pass Perfusion Cardiovascular Magnetic Resonance: History, Theory, and Current State of the Art." [In eng]. *J Cardiovasc Magn Reson* 10, no. 1 (Apr 28 2008): 18. <https://doi.org/10.1186/1532-429x-10-18>.
- Greenwood, John P., Neil Maredia, John F. Younger, Julia M. Brown, Jane Nixon, Colin C. Everett, Petra Bijsterveld, *et al.* "Cardiovascular Magnetic Resonance and Single-Photon Emission Computed Tomography for Diagnosis of Coronary Heart Disease (Ce-Marc): A Prospective Trial." *The Lancet* 379, no. 9814 (2012/02/04/ 2012): 453-60. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61335-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61335-4).
- Gulati, Martha, Phillip D. Levy, Debabrata Mukherjee, Ezra Amsterdam, Deepak L. Bhatt, Kim K. Birtcher, Ron Blankstein, *et al.* "2021 Aha/Acc/Ase/Chest/Saem/Scct/Scmr Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines." *Journal of the American College of Cardiology* 78, no. 22 (2021/11/30/ 2021): e187-e285. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.053>.
- Hosking, Alice, Marinos Koulouroudias, Filip Zemrak, James C. Moon, Alexia Rossi, Aaron Lee, Michael R. Barnes, *et al.* "Evaluation of Splenic Switch Off in a Tertiary Imaging Centre: Validation and Assessment of Utility." *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 18, no. 11 (2016): 1216-21. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew205>.
- Johnson, S. G., and S. Peters. "Advances in Pharmacologic Stress Agents: Focus on Regadenoson." [In eng]. *J Nucl Med Technol* 38, no. 3 (Sep 2010): 163-71. <https://doi.org/10.2967/jnmt.109.065581>.
- Kattapuram, N., S. Shadman, E. E. Morgan, C. Benton, S. Awojoodu, D. Y. Kim, J. Ramos, *et al.* "Timing of Regadenoson-Induced Peak Hyperemia and the Effects on Coronary Flow Reserve." [In eng]. *medRxiv* (Jan 16 2024). <https://doi.org/10.1101/2024.01.15.23300449>.
- Kellman, P., and A. E. Arai. "Imaging Sequences for First Pass Perfusion --a Review." [In eng]. *J Cardiovasc Magn Reson* 9, no. 3 (2007): 525-37. <https://doi.org/10.1080/10976640601187604>.
- Kellman, P., M. S. Hansen, S. Nielles-Vallespin, J. Nickander, R. Themudo, M. Ugander, and H. Xue. "Myocardial Perfusion Cardiovascular Magnetic Resonance: Optimized Dual Sequence and Reconstruction for Quantification." [In eng]. *J Cardiovasc Magn Reson* 19, no. 1 (Apr 7 2017): 43. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0355-5>.
- Kotecha, T., A. Martinez-Naharro, M. Boldrini, D. Knight, P. Hawkins, S. Kalra, D. Patel, *et al.* "Automated Pixel-Wise Quantitative Myocardial Perfusion Mapping by Cmr to detect Obstructive Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction: Validation against Invasive Coronary Physiology."

- [In eng]. *JACC Cardiovasc Imaging* 12, no. 10 (Oct 2019): 1958-69. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.12.022>.
- Kotecha, T., J. M. Monteagudo, A. Martinez-Naharro, L. Chacko, J. Brown, D. Knight, K. D. Knott, et al. "Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Perfusion Mapping to Assess Hyperaemic Response to Adenosine Stress." [In eng]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 22, no. 3 (Feb 22 2021): 273-81. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ieaa252>.
- Kramer, C. M., J. Barkhausen, C. Bucciarelli-Ducci, S. D. Flamm, R. J. Kim, and E. Nagel. "Standardized Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging (Cmr) Protocols: 2020 Update." [In eng]. *J Cardiovasc Magn Reson* 22, no. 1 (Feb 24 2020): 17. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00607-1>.
- Kwong, Raymond, and Y. Chandrashekar. "The Higher You Climb, the Better the View: Quantitative Cmr Perfusion Mapping for Cad." *JACC: Cardiovascular Imaging* 13 (12/01 2020): 2700-02. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.11.001>.
- Lange, T., N. Abanador-Kamper, P. Bernhardt, O. Bruder, A. Ghanem, S. Kelle, G. Korosoglou, et al. "Dgk-Positionspapier Zur Schnittbildgebung Teil ii: Kardiale Magnetresonanztomographie Zur Periprozeduralen Planung Und Durchführung Von Kardialen Interventionen." *Die Kardiologie* 19, no. 2 (2025/03/01 2025): 147-59. <https://doi.org/10.1007/s12181-025-00727-x>.
- Lee, D. C., O. P. Simonetti, K. R. Harris, T. A. Holly, R. M. Judd, E. Wu, and F. J. Klocke. "Magnetic Resonance Versus Radionuclide Pharmacological Stress Perfusion Imaging for Flow-Limiting Stenoses of Varying Severity." [In eng]. *Circulation* 110, no. 1 (Jul 6 2004): 58-65. <https://doi.org/10.1161/01.Cir.0000133389.48487.B6>.
- Lieu, Hsiao D., John C. Shryock, Gregory O. von Mering, Toufigh Gordi, Brent Blackburn, Ann W. Olmsted, Luiz Belardinelli, and Richard A. Kerensky. "Regadenoson, a Selective A2a Adenosine Receptor Agonist, Causes Dose-Dependent Increases in Coronary Blood Flow Velocity in Humans." *Journal of Nuclear Cardiology* 14, no. 4 (2007/07/01/ 2007): 514-20. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nuclcard.2007.02.016>.
- Manisty, C., D. P. Ripley, A. S. Herrey, G. Captur, T. C. Wong, S. E. Petersen, S. Plein, et al. "Splenic Switch-Off: A Tool to Assess Stress Adequacy in Adenosine Perfusion Cardiac Mr Imaging." [In eng]. *Radiology* 276, no. 3 (Sep 2015): 732-40. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015142059>.
- Moutzoukis, G., M. K. Lorenz, T. Schroeder, B. Schulte-Steinberg, K. Chow, P. Kellman, R. Bekerredjian, et al. "Systematic Underestimation of Myocardial Perfusion Reserve by Regadenoson Stress Perfusion Cmr-When Haste Makes Waste." [In eng]. *Clin Res Cardiol* 113, no. 12 (Dec 2024): 1768-70. <https://doi.org/10.1007/s00392-024-02405-6>.
- Murthy, Venkatesh L., Masanao Naya, Courtney R. Foster, Jon Hainer, Mariya Gaber, Gilda Di Carli, Ron Blankstein, et al. "Improved Cardiac Risk Assessment with Noninvasive Measures of Coronary Flow Reserve." *Circulation* 124, no. 20 (2011/11/15 2011): 2215-24. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050427>.
- Nagel, E., J. P. Greenwood, G. P. McCann, N. Bettencourt, A. M. Shah, S. T. Hussain, D. Perera, et al. "Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease." [In eng]. *N Engl J Med* 380, no. 25 (Jun 20 2019): 2418-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716734>.
- Patel, A. R., M. Salerno, R. Y. Kwong, A. Singh, B. Heydari, and C. M. Kramer. "Stress Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Perfusion Imaging: Jacc

- Review Topic of the Week." [In eng]. *J Am Coll Cardiol* 78, no. 16 (Oct 19 2021): 1655-68. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.022>.
- Pons-Lladó, G., and P. Kellman. "State-of-the-Art of Myocardial Perfusion by Cmr: A Practical View." [In eng]. *Rev Cardiovasc Med* 23, no. 10 (Oct 2022): 325. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2310325>.
- Taqueti Viviany, R., and F. Di Carli Marcelo. "Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options." *JACC* 72, no. 21 (2018/11/27 2018): 2625-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.042>.
- Vasu, Sujethra, W. Patricia Bandettini, Li-Yueh Hsu, Peter Kellman, Joel Wilson, Steve Leung, Sujata M. Shanbhag, *et al.* "Optimal Timing of Rest Perfusion with Regadenoson Stress Testing - Normal Volunteer Study of Quantitative Mri Perfusion." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 13, no. 1 (2011/02/02 2011): P128. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-13-S1-P128>.
- Vrints, C., F. Andreotti, K. C. Koskinas, X. Rossello, M. Adamo, J. Ainslie, A. P. Banning, *et al.* "2024 Esc Guidelines for the Management of Chronic Coronary Syndromes." [In eng]. *Eur Heart J* 45, no. 36 (Sep 29 2024): 3415-537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>.
- Wagner, A., H. Mahrholdt, U. Sechtem, R. J. Kim, and R. M. Judd. "Mr Imaging of Myocardial Perfusion and Viability." [In eng]. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 11, no. 1 (Feb 2003): 49-66. [https://doi.org/10.1016/s1064-9689\(02\)00048-x](https://doi.org/10.1016/s1064-9689(02)00048-x).
- Wagner, Anja, Heiko Mahrholdt, Louise Thomson, Stefan Hager, Gabriel Meinhardt, Wolfgang Rehwald, Michele Parker, *et al.* "Effects of Time, Dose, and Inversion Time for Acute Myocardial Infarct Size Measurements Based on Magnetic Resonance Imaging-Delayed Contrast Enhancement." *JACC* 47, no. 10 (2006/05/16 2006): 2027-33. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.01.059>.
- Yang, K., S. Q. Yu, M. J. Lu, and S. H. Zhao. "Comparison of Diagnostic Accuracy of Stress Myocardial Perfusion Imaging for Detecting Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease between Cardiac Magnetic Resonance and Nuclear Medical Imaging: A Meta-Analysis." [In eng]. *Int J Cardiol* 293 (Oct 15 2019): 278-85. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.054>.
- Zierler, Kenneth L. "Theoretical Basis of Indicator-Dilution Methods for Measuring Flow and Volume." *Circulation Research* 10, no. 3 (1962/03/01 1962): 393-407. <https://doi.org/10.1161/01.RES.10.3.393>.

## **7. Erklärungen zum Eigenanteil**

Ich versichere, dass ich die vorliegende Doktorarbeit selbstständig verfasst habe. Alle Patient:innen wurden von mir aufgeklärt, in die Studie eingeschlossen und ausgewertet. Alle übernommenen Stellen und verwendeten Quellen wurden in der Arbeit gekennzeichnet und angegeben. Prof. Dr. med. Heiko Mahrholdt und Dr. med. Andreas Seitz waren an der Konzeption der Arbeit beteiligt, betreuten diese und korrigierten das Manuskript. Die biometrische Betreuung der Studie erfolgt durch das medizinische Datenintegrationszentrum des Bosch Health Campus.

Stuttgart, den 29.10.2025

## **8. Veröffentlichungen**

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsarbeit wurden im Rahmen des 91. Jahreskongresses der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) 2025 präsentiert.

Marie Lorenz, T. Schroeder, G. Moutzoukis, R. Bekeredjian, N. Schmid, H. Mahrholdt, A. Seitz

### **Protocols for Regadenoson Stress CMR: Impact of Pause Duration between Stress and Rest Perfusion on Rest Myocardial Blood Flow and Myocardial Perfusion Reserve**

Vortragsreihe „MRT – Der neue Goldstandard“, 91. DGK-Jahrestagung, 25.04.2025

## **9. Danksagungen**

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Professor Dr. med. Heiko Mahrholdt bedanken, der mir die Bearbeitung dieser spannenden Fragestellung anvertraut hat und mir mit seiner Expertise während des gesamten Prozesses unterstützend zur Seite stand.

Ebenso danke ich Herrn Dr. med. Andreas Seitz für seine engagierte Betreuung und seine immer hilfreichen Rückmeldungen und Hinweise.

Mein Dank gilt zudem meinen Kolleginnen und Kollegen des Herz-MRTs sowie des medizinischen Datenintegrationszentrums. Ihre tatkräftige Unterstützung bei der Datenerhebung und Analyse haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.