

Ποιοτική και ποσοτική εκτίμηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Βασικές αρχές και εφαρμογές στην κλινική πράξη

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ MD¹,
ΧΡΥΣΑΥΓΗ ΣΙΜΟΠΟΥΛΟΥ MD¹,
ΜΑΡΙΑ ΔΡΑΚΟΠΟΥΛΟΥ MD, PHD¹,
ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ MD, MSC¹,
ΕΥΑ ΝΥΚΤΑΡΗ MD²,
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Π. ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ MD, PHD¹

¹ Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

² Τμήμα Μαγνητικής Τομογραφίας Καρδιάς, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο Αθηνών.

Λέξεις ευρετηρίου

μαγνητική τομογραφία καρδιάς, ισχαιμία μυοκαρδίου

Επικοινωνία

Γεώργιος Οικονόμου

Διεύθυνση: Τρωάδος 21Α,

Αγία Παρασκευή, Τ.Κ.: 15342,

Τηλέφωνο επικοινωνίας: 6946590650,

e-mail: geoik88@gmail.com

Η απεικόνιση αιμάτωσης του μυοκαρδίου είναι μια κοινή μέθοδος για τη διερεύνηση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Αν και διαφορετικές μέθοδοι απεικόνισης της αιμάτωσης του μυοκαρδίου έχουν διαφορετική διαγνωστική ακρίβεια, σε γενικές γραμμές δείχνουν καλή ακρίβεια στη διάγνωση παθήσεων των στεφανιαίων αρτηριών που έχουν αιμοδυναμικές επιπτώσεις.¹ Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), η μέθοδος εκλογής που θα μπορούσε να εκτιμήσει ποσοτικά την αιμάτωση του μυοκαρδίου, μπορεί να υπολογίσει την απόλυτη αιματική ροή του μυοκαρδίου σε συνθήκες στρες και ηρεμίας χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο που μελετά την κινητική ενός ιχνηθέτη.^{2,3} Η εφεδρεία αιμάτωσης του μυοκαρδίου που υπολογίζεται με τη μέθοδο αυτή έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακών συμβαμάτων.⁴ Ένας από τους κύριους περιορισμούς, ωστόσο, του καρδιακού PET είναι ότι το σχετικά υψηλό κόστος και ο πολύ μικρός χρόνος ημιζωής των ραδιοϊσοτόπων, γεγονός που εμποδίζει την ευρεία εφαρμογή του. Η εκτίμηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου μέσω αξονικής τομογραφίας (CT) μπορεί να προσφέρει εξαιρετική ποιότητα εικόνας και επιπλέον μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον αναίμακτο υπολογισμό της κλασματικής εφεδρείας ροής (FFR) στα στεφανιαία αγγεία μέσω μαθηματικών μοντέλων, που έχει ήδη βρει εφαρμογή στην κλινική πράξη.⁵ Ωστόσο, το ιωδιούχο σκιαγραφικό μέσο είναι επιβλαβές και ορισμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν αλλεργίες σε αυτό. Επιπλέον, απαιτείται υψηλή δόση ακτινοβολίας για την εκτίμηση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης λόγω της λήψης μεγάλου αριθμού εικόνων, γεγονός που περιορίζει την κλινική εφαρμογή της.

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR) είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μη επεμβατική μέθοδος απεικόνισης χωρίς εκπομπή ιονίζουσας ακτινοβολίας, που έχει τα χαρακτηριστικά της εξαιρετικής

ανάλυσης μαλακών ιστών, της υψηλής χρονικής και χωρικής ανάλυσης και της δυνατότητας για απεικόνιση σε πολλαπλά επίπεδα. Μπορεί να εκτιμήσει διεξοδικά τη μορφολογία και τη λειτουργία της καρδιάς, την αιμάτωση του μυοκαρδίου και να προσφέρει ακριβή ιστοικό χαρακτηρισμό καθώς και να ποσοτικοποιήσει την αιματική ροή του μυοκαρδίου. Συνεπώς, θεωρείται η εξέταση εκλογής για την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας και για το μη επεμβατικό χαρακτηρισμό του μυοκαρδιακού ιστού.^{6,7} Άλλες απεικονιστικές μέθοδοι μοιράζονται μερικά αλλά όχι όλα από τα πλεονεκτήματα της CMR. Καθώς η τεχνολογία έχει προχωρήσει, η απεικόνιση αιμάτωσης του μυοκαρδίου με CMR έχει καταστεί ικανή να αξιολογεί ποσοτικά τη στεφανιαία μικροκυκλοφορία, να ανιχνεύει με ακρίβεια την ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου και να αξιολογεί τη βιωσιμότητα του μυοκαρδίου και τις ουλές όταν συνδυάζεται με απεικόνιση της όψιμης ενίσχυσης του γαδολινίου (LGE).^{8,9,10,11} Πολυκεντρικές μελέτες έχουν δείξει ότι η απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με δυναμική μαγνητική τομογραφία καρδιάς (stress CMR) έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση αιμοδυναμικά σημαντικής στεφανιαίας νόσου. Μια μετα-ανάλυση 11.000 ασθενών σε 26 μελέτες έδειξε ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα της απεικόνισης αιμάτωσης του μυοκαρδίου με stress CMR για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου ήταν 89% και 80%, αντίστοιχα.

Αρχές της εκτίμησης της μυοκαρδιακής αιμάτωσης με CMR

Η απεικόνιση αιμάτωσης του μυοκαρδίου κατά την πρώτη διέλευση του σκιαγραφικού είναι μια δυναμική εξέταση που χρησιμοποιεί ακολουθία gradient echo (GRE) με μονό παλμό διέγερσης. Μετά την ενδοφλέβια άπαξ έγχυση του σκιαγραφικού γαδολινίου, τα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά του γαδολινίου που εισέρχεται στον ιστό ενδιαφέροντος με την πάροδο του χρόνου αναλύονται στις ληφθείσες εικόνες.¹² Κατά την απεικόνιση μυοκαρδιακής αιμάτωσης με CMR, το γαδολίνιο εισέρχεται στο μυοκάρδιο και αλληλεπιδρά με τα περιβάλλοντα μόρια ύδατος, οδηγώντας σε βράχυνση του χρόνου T1 της χαλάρωσης των πρωτονίων και ενίσχυση του σή-

ματος του μυοκαρδίου.¹³ Στις εικόνες αιμάτωσης με CMR, οι μαύρες περιοχές του μυοκαρδίου με χαμηλότερο σήμα υποδεικνύουν την παρουσία διαταραχών αιμάτωσης, οι οποίες σχετίζονται με ισχαιμία ή έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η απεικόνιση αιμάτωσης του μυοκαρδίου με CMR πραγματοποιείται συνήθως σε συνθήκες στρες μετά από φόρτιση/κόπωση και/ή σε κατάσταση ηρεμίας. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου μπορεί να προκληθεί από την άσκηση κατά τη διάρκεια της εξέτασης, αλλά είναι δύσκολο να επιτευχθεί ένα ικανοποιητικό επίπεδο άσκησης υπό τον περιορισμό του ανοίγματος του μαγνήτη. Επομένως, η φαρμακευτική φόρτιση/κόπωση παραμένει η προτιμώμενη μέθοδος για τις εξετάσεις αιμάτωσης του μυοκαρδίου με stress CMR. Σε αντίθεση με την εξέταση σε κατάσταση ηρεμίας, η εξέταση του μυοκαρδίου σε συνθήκες στρες αυξάνει την αιμάτωση του μυοκαρδίου με αγγειοδιασταλτικά, όπως η αδενοσίνη και η διπυριδαμόλη. Ο δείκτης εφεδρείας αιμάτωσης του μυοκαρδίου (MPRI) είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη ημιποσοτική παράμετρος αιμάτωσης. Ορίζεται ως ο λόγος της ανοδικής κλίσης της καμπύλης χρόνου-έντασης σήματος του μυοκαρδίου κατά την πρώτη διέλευση του σκιαγραφικού παράγοντα σε στρες και σε ηρεμία. Το σκεπτικό είναι ότι η κλίση αυτή είναι ένας δείκτης της αιμάτωσης του μυοκαρδίου, επομένως το πηλίκο τους αντιστοιχεί στη στεφανιαία κλασματική εφεδρεία ροής (FFR).¹⁴ Το MPRI είναι μεγαλύτερο από 2,0 στο φυσιολογικό μυοκάρδιο, ενώ θεωρείται ότι υπάρχει ισχαιμία του μυοκαρδίου όταν είναι μικρότερο από 1,5.

Ποιοτική εκτίμηση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης με CMR

Στην κλινική πράξη, η καθυστερημένη άφιξη του σκιαγραφικού μέσου προσδιορίζεται κυρίως με ποιοτική ανάλυση και οι διαταραχές αιμάτωσης και τα χαρακτηριστικά τους αξιολογούνται με το γυμνό μάτι. Αυτή η ποιοτική αξιολόγηση είναι προφανώς υποκειμενική και εξαρτάται από τον ιατρό. Η ύπαρξη περιοχών φυσιολογικής αιμάτωσης του μυοκαρδίου είναι πολύ σημαντική για την ποιοτική αξιολόγηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου, γεγονός το οποίο αποτελεί ένα σημαντικό περιορισμό της ποιοτικής εκτίμησης της ισορροπημένης

ισχαιμίας που προκαλείται από στεφανιαία νόσο 3 αγγείων και των διαταραχών της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας.^{3,9} Στην απεικόνιση πρώτης διέλευσης του σκιαγραφικού, τα τεχνικά σφάλματα μαγνητικής ευαισθησίας (dark rim artefacts) που σχετίζονται με τα σκιαγραφικά μέσα με βάση το γαδολίνιο είναι πολύ εμφανή στις κοιλίες με υψηλές συγκεντρώσεις γαδολινίου. Αυτά τα τεχνικά σφάλματα εντοπίζονται στην επιφάνεια επαφής της δεξαμενής αίματος και του μυοκαρδίου και παρουσιάζουν μειωμένο σήμα στην υπενδοκαρδιακή περιοχή. Ως εκ τούτου, συχνά διαγιγνώσκονται λανθασμένα ως ισχαιμία του μυοκαρδίου. Η ορθή αξιολόγησή τους εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την κλινική εμπειρία του ιατρού και η ταυτόχρονη διενέργεια δυναμικής εκτίμησης της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με stress CMR θα ήταν χρήσιμη για την αναγνώρισή τους.^{15,16}

Ποσοτική εκτίμηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με CMR

Η αιμάτωση του μυοκαρδίου μπορεί να αξιολογηθεί ποσοτικά στη CMR από τη δυναμική αλλαγή στην ένταση του σήματος με το χρόνο, που ξεκινά με την κατάτμηση του μυοκαρδίου και της κοιλότητας της αριστερής κοιλίας. Κατά την ανάλυση, τα 3 επίπεδα βραχέος άξονα του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας χωρίζονται σε 16 ισογωνικά τμήματα, εξαιρουμένης της κορυφής, σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (AHA). Με τη μέτρηση της μέσης έντασης σήματος κάθε τμήματος του μυοκαρδίου και της κοιλότητας της αριστερής κοιλίας σε κάθε χρονικό σημείο, λαμβάνεται η καμπύλη έντασης σήματος-χρόνου και αναλύεται ημιποσοτικά ή πλήρως ποσοτικά.¹⁷ Σε σύγκριση με την ποιοτική αξιολόγηση, η ποσοτική ανάλυση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου είναι πιο αντικειμενική,¹⁸ μπορεί να ανιχνεύσει καλύτερα καταστάσεις με μειωμένη τη συνολική ροή αίματος στο μυοκάρδιο, όπως την ισορροπημένη ισχαιμία από στεφανιαία νόσο 3 αγγείων και τη μη αποφρακτική στεφανιαία μικροαγγειακή νόσο.^{19,20,21}

Η ημιποσοτική μέθοδος εκτίμησης της αιμάτωσης αξιολογείται από τα χαρακτηριστικά της καμπύλης έντασης σήματος - χρόνου των τμημάτων του μυοκαρδίου χωρίς να υπολογιστεί η ροή αίματος του μυοκαρδίου.²² Η AHA συνιστά την

ανάλυση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο 16 τμημάτων που διαιρεί την αριστερή κοιλία σε διαφορετικές περιοχές σε συνδυασμό με μελέτη της κινητικότητας των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας και απεικόνιση καθυστερημένης ενίσχυσης γαδολινίου (LGE). Το ενδοκάρδιο και το επικάρδιο της αριστερής κοιλίας οριοθετούνται και το σημείο εισόδου της δεξιάς κοιλίας ορίζεται στην εικόνα του βραχέος άξονα. Στη συνέχεια, το τοίχωμα της αριστερής κοιλίας χωρίζεται σε 6 βασικά τμήματα, 6 μεσαία τμήματα και 4 κορυφαία τμήματα. Αυτή η μέθοδος τμηματοποίησης επιτρέπει την παρακολούθηση του ίδιου τμήματος του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, αντισταθμίζοντας την αναπνευστική κίνηση και εξαλείφοντας την παρεμβολή σήματος από το επικαρδιακό λίπος και τη δεξαμενή αίματος. Οι παράμετροι αιμάτωσης όπως η μέγιστη κλίση στην καμπύλη έντασης σήματος - χρόνου του μυοκαρδίου, ο δείκτης κλίσης μυοκαρδίου/αριστερής κοιλίας, η μέγιστη ένταση σήματος, ο χρόνος έως τη μέγιστη ένταση σήματος, η περιοχή κάτω από την καμπύλη και ο δείκτης εφεδρείας της αιμάτωσης του μυοκαρδίου (MPRI) υπολογίζονται σύμφωνα με την καμπύλη έντασης σήματος - χρόνου. Η αρχική και η μέγιστη ένταση σήματος (SI) στις περιοχές ενδιαφέροντος απαιτούνται για τον υπολογισμό του λόγου σκιαγραφικής ενίσχυσης (CER) και η αιμάτωση του μυοκαρδίου σε διαφορετικές περιοχές συγκρίνεται ημιποσοτικά με τον τύπο: (SI μέγιστη-SI αρχική)/SI αρχική. Σε σύγκριση με το PET και την εξέταση εκλογής της επεμβατικής μέτρησης της στεφανιαίας ροής, το CER μπορεί να ανιχνεύσει με ακρίβεια τη στεφανιαία νόσο.²³ Ο δείκτης κλίσης μυοκαρδίου/αριστερής κοιλίας υπολογίζεται μετρώντας την αρχική κλίση της καμπύλης έντασης σήματος - χρόνου της περιοχής ενδιαφέροντος στο μυοκάρδιο και διαιρώντας με την αντίστοιχη της αριστεράς κοιλίας. Η μέγιστη κλίση της καμπύλης έντασης σήματος - χρόνου του μυοκαρδίου και ο λόγος της προς την αντίστοιχη της κοιλίας χρησιμοποιούνται ευρέως στην ημιποσοτική αξιολόγηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου και καταδεικνύουν ισχυρή διαγνωστική ικανότητα για ανεύρεση ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.^{24,25}

Όσον αφορά την πλήρως ποσοτικοποιημένη εκτίμηση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης με CMR,

δύο τεχνικές έχουν αναπτυχθεί, που περιλαμβάνουν την διπλή έγχυση σκιαγραφικού και την προσέγγιση της διπλής ακολουθίας, που αμφότερες έχουν αποδειχθεί ότι είναι εξαιρετικά συνεπείς με τη ροή αίματος του μυοκαρδίου που μετράται με τα μικροσφαιρίδια.²⁶ Στην προσέγγιση της διπλής έγχυσης, η χαμηλή δόση σκιαγραφικού χορηγείται πρώτα για να ελαχιστοποιηθεί ο κορεσμός της αρτηριακής εισόδου πρώτης διέλευσης του γαδολινίου, λόγω της υψηλότερης συγκέντρωσης γαδολινίου στην αιματική δεξαμενή, και στη συνέχεια χορηγείται η μεγαλύτερη δόση του σκιαγραφικού για τη μέτρηση των αλλαγών στο μυοκάρδιο. Κατά τον υπολογισμό της ροής αίματος του μυοκαρδίου με την καμπύλη έντασης σήματος-χρόνου που μετράται με την προσέγγιση της διπλής έγχυσης, οι καμπύλες έντασης σήματος για την αιματική δεξαμενή και την ενίσχυση του μυοκαρδίου πρέπει να επιλέγονται χειροκίνητα και να αντιστοιχίζονται κατά μήκος του άξονα του χρόνου.²⁷ Η τεχνική της διπλής ακολουθίας στηρίζεται στο γεγονός ότι τα σήματα από τη δεξαμενή αίματος και το μυοκάρδιο έχουν διαφορετική στάθμιση ως προς το χρόνο T1. Η τεχνική της διπλής ακολουθίας αποφεύγει τη διαφορά στην έγχυση σκιαγραφικού και διασφαλίζει τη σχεδόν τέλεια καταγραφή στο χρόνο της καμπύλης έντασης του σήματος της αιματικής δεξαμενής και των μυοκαρδιακών τμημάτων.²⁸ Αν και αυτή η μέθοδος είναι απλή, απαιτεί μία επίπονη επεξεργασία που παρακολουθεί χειροκίνητα 50 καρέ από εικόνες στρες και ηρεμίας σε καθένα από τα τρία επίπεδα της αριστερής κοιλίας και περιορίζει την κλινική της χρήση.

Επί του παρόντος, η ποσοτική αξιολόγηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου μπορεί να πραγματοποιηθεί αυτόματα. Στην τελευταία γενιά τεχνολογίας διόρθωσης αναπνευστικής κίνησης (MOCO), η απόλυτη ροή αίματος του μυοκαρδίου για κάθε κυβικό εικονοστοιχείο (voxel) μπορεί να υπολογιστεί αυτόματα μετά την κατάτμηση της δεξαμενής αίματος μέσω μηχανικής εκμάθησης για εξαγωγή της συνάρτησης αρτηριακής εισόδου (AIF), που αφορά τη συγκέντρωση του γαδολινίου στην αιματική δεξαμενή σε συνάρτηση με το χρόνο, και τη μετατροπή του σήματος της εικόνας του μυοκαρδίου σε συγκέντρωση γαδολινίου.^{29,30,31} Αυτή η μέθοδος μπορεί να δημιουργήσει και να εμφανίσει ποσοτικούς χάρτες αιμάτωσης και πρωτότυ-

πες εικόνες αιμάτωσης στο σαρωτή και να αξιολογήσει γρήγορα και ποσοτικά τη ροή αίματος του μυοκαρδίου σε λίγα λεπτά. Το σημαντικό της πλεονέκτημα είναι ότι δεν απαιτεί κράτημα της αναπνοής κατά την εξέταση και δεν χρειάζεται τεχνητή επεξεργασία κατόπιν, γεγονός που ενισχύει την κλινική της εφαρμογή. Ως εκ τούτου, έχει σημαντική κλινική αξία για την αντικειμενική αξιολόγηση της βαρύτητας της στεφανιαίας νόσου, τη διάγνωση μικροαγγειακών βλαβών και τη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών. Επιπλέον, το PET, η στεφανιογραφία και ακόμη και οι in vivo μετρήσεις της ροής αίματος έχουν επιβεβαιώσει την αξιοπιστία αυτής της τεχνικής.^{18,29,32} Αν και η πλήρως αυτοματοποιημένη ποσοτική ανάλυση δεν έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στην κλινική πράξη, έχει αναπτυχθεί και έχει συμβάλει στην διάγνωση συγκεκριμένων νοσημάτων, όπως η πολυαγγειακή στεφανιαία νόσος, η μικροαγγειακή δυσλειτουργία και διαταραχές της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας.

Τέλος αξίζει να αναφερθεί ότι η αυξανόμενη ταχύτητα λήψης των εικόνων άνοιξε το δρόμο για την ανάπτυξη της τρισδιάστατης (3D) CMR απεικόνισης αιμάτωσης του μυοκαρδίου, η οποία ξεπερνά το σημαντικό μειονέκτημα της διδιάστατης απεικόνισης αιμάτωσης του μυοκαρδίου, η οποία στερείται πλήρους κάλυψης του μυοκαρδίου και έχει δείξει άριστα διαγνωστική ακρίβεια για την ανίχνευση αιμοδυναμικά σημαντικής στεφανιαίας νόσου, ανεξαρτήτως ηλικίας, έχοντας σαν συγκριτικό δείκτη την εξέταση εκλογής (FFR <0.80).³³

Καθυστερημένη Ενίσχυση Γαδολινίου και Βιωσιμότητα Μυοκαρδίου

Παρόμοια με τη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση, η εκτίμηση της συστολικής εφεδρείας του μυοκαρδίου με μαγνητικό συντονισμό είναι μια σημαντική μέθοδος για την αξιολόγηση της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου. Ωστόσο, με την εισαγωγή της καθυστερημένης ενίσχυσης γαδολινίου (LGE), η τεχνική της CMR έχει παρουσιάσει σημαντική εξέλιξη. Ο εξαιρετικός χαρακτηρισμός ιστού είναι ένα από τα κύρια πλεονεκτήματα της CMR και η αναγνώριση του εμφραγμένου και μη αναστρέψιμου ισχαιμικού μυοκαρδίου με εικόνες με σταθμισμένες ως προς το χρόνο T1

εικόνας ενίσχυσης γαδολίνιου είναι μια από τις πιο σημαντικές εξελίξεις στη CMR³⁴. Αν και ο ακριβής μηχανισμός της παραγωγής υψηλού σήματος από τη διάμεση ίνωση είναι άγνωστος, μπορεί να σχετίζεται με την αιμοδυναμική της εισροής και εκροής σκιαγραφικού γαδολίνιου στο μυοκαρδιακό ιστό και τα διαφορετικά χαρακτηριστικά κατανομής του στις βιώσιμες και μη βιώσιμες περιοχές. Μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το γαδολίνιο κατανέμεται σε ολόκληρο τον ιστό του μυοκαρδίου. Ωστόσο, δεν μπορεί να εισέλθει στα μυοκαρδιακά κύτταρα στο φυσιολογικό μυοκάρδιο. Στην οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου, η ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης του μυοκαρδίου, η οποία σηματοδοτεί το θάνατο των μυοκαρδιακών κυττάρων, χάνεται και το γαδολίνιο εισέρχεται στα κύτταρα του μυοκαρδίου με αποτέλεσμα αυξημένα ιστικά σήματα. Στη χρόνια μυοκαρδιοπάθεια, ο διάμεσος χώρος αυξάνεται σημαντικά λόγω της μετατροπής του μυοκαρδιακού ιστού σε πυκνό δίκτυο κολλαγόνου και στη συνέχεια το γαδολίνιο συγκρατείται εκεί. Πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι το μέγεθος του εμφράγματος και το διατοχωματικό βάθος υπερεκτιμώνται κατά περίπου 9%-12% στο άμεσο στάδιο του εμφράγματος του μυοκαρδίου, τα οποία είναι σταθερά και μπορούν να αντικατοπτρίζουν την πραγματική έκταση 1 εβδομάδα αργότερα. Επιπλέον, μελέτες σε ζώα και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπήρχε καλή αναπαραγωγιμότητα στη μέτρηση του εύρους του LGE, η οποία σχετίζεται στενά με το μέγεθος της νέκρωσης του μυοκαρδίου ή της ουλής, όπως αυτή προσδιορίζεται από *in vitro* και *in vivo* προσεγγίσεις.^{35,36}

Κλινικές Εφαρμογές

Ένα σημαντικό πρόβλημα στην κλινική εφαρμογή της εξέτασης της αιμάτωσης του μυοκαρδίου είναι η διαπίστωση της φυσιολογικής διακύμανσης μεταξύ των ατόμων και ο προσδιορισμός της δυνατότητας εφαρμογής της στη διάγνωση της νόσου και στην παρακολούθηση των ασθενών. Για παράδειγμα, προηγούμενες ποσοτικές μελέτες με PET έχουν δείξει μεγάλη ετερογένεια στην αιμάτωση του μυοκαρδίου μεταξύ υγιών εθελοντών, η οποία σχετίζεται με την ηλικία, το φύλο, το προϊόν καρδιακής συχνότητας και πίεσης και άλλους αιμοδυναμικούς παράγοντες.^{37,38}

Επομένως, είναι απαραίτητο να καθοριστούν οι φυσιολογικές παράμετροι στην ποσοτική αξιολόγηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με CMR. Με την πλήρως αυτοματοποιημένη χαρτογράφηση αιμάτωσης του μυοκαρδίου με CMR, ο Brown και συνεργάτες³⁹ παρουσίασαν τις πρώτες φυσιολογικές τιμές για την ποσοτική εκτίμηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με CMR, οι οποίες ήταν παρόμοιες με τις φυσιολογικές τιμές από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία με CMR και PET, και επιπλέον φάνηκε ότι υπάρχει σημαντική αύξηση στη μυοκαρδιακή αιματική ροή (MBF) ηρεμίας και στρες στις γυναίκες και μείωση του MBF στο στρες και του δείκτη εφεδρείας της μυοκαρδιακής αιμάτωσης (MPR) με την πάροδο της ηλικίας, υποστηρίζοντας έτσι τη χρήση συγκεκριμένων τιμών αναφοράς ειδικών για το φύλο και την ηλικία για διαγνωστική χρήση. Παρόλο που η ποσοτική αξιολόγηση έχει πιθανή κλινική αξία, οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές δεν την αναγνωρίζουν ως κλινική μέθοδο ρουτίνας, επειδή υπάρχει έλλειψη κλινικών μελετών που να αποδεικνύουν ότι η ποσοτική ανάλυση μπορεί να παράγει καλύτερα κλινικά αποτελέσματα από την ποιοτική ανάλυση.⁷

Διάγνωση Στεφανιαίας Νόσου

Η ακριβής διάγνωση των στενώσεων στεφανιαίων αρτηριών που προκαλούν ισχαιμία παίζει σημαντικό ρόλο στην κατεύθυνση της επαναγγείωσης. Μελέτες έχουν δείξει ότι η επεμβατική θεραπεία για βλάβες που δεν προκαλούν περιορισμό της αιματικής ροής στο μυοκάρδιο θα οδηγήσει σε δυσμενείς συνέπειες. Η επεμβατική αξιολόγηση του FFR υπερέρχει της αξιολόγησης του βαθμού στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας με τη στεφανιογραφία στην καθοδήγηση της στεφανιαίας επαναγγείωσης.^{34,35} Ωστόσο, είναι μια επεμβατική εξέταση, επομένως η ανίχνευση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου με μη επεμβατική μέθοδο είναι ιδιαίτερα σημαντική. Η CMR είναι μια ασφαλής εναλλακτική λύση έναντι του σπινθηρογράφηματος αιμάτωσης μυοκαρδίου (SPECT) για την ανίχνευση ελειμμάτων αιμάτωσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Η μελέτη MR IMPACT II έδειξε ότι η CMR ήταν πιο ευαίσθητη από το SPECT (0,67 έναντι 0,59, $p=0,024$), αν και η ειδικότητά της ήταν χαμηλό-

τερη (0,61 έναντι 0,72, $p=0,038$). Η μελέτη έδειξε ότι η απεικόνιση αιμάτωσης του μυοκαρδίου με δυναμική εκτίμηση της αιμάτωσης με CMR (stress CMR) ήταν παρόμοια με το SPECT στην ανίχνευση βλαβών μεμονωμένων αγγείων, αλλά ήταν πιο επωφελής στην ανίχνευση πολυαγγειακών βλαβών.⁴⁰ Στην προοπτική μελέτη CEMARC 752 ασθενών από τους Greenwood και συνεργάτες,⁴¹ η CMR έδειξε υψηλότερη ευαισθησία (86,5% έναντι 66,5% $p < 0,001$) και αρνητική προγνωστική αξία (90,5% έναντι 79,1%, $p < 0,001$) έναντι του SPECT, ενώ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην ειδικότητα (83,4% έναντι 82,6, $p = 0,9$) ή τη θετική προγνωστική αξία (77,2% έναντι 71,4%, $p=0,061$). Διαπίστωσαν ότι η εκτίμηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με CMR είχε καλύτερη ικανότητα ανίχνευσης ισχαιμίας από το SPECT ακόμη και σε μονοαγγειακή στεφανιαία νόσο.

Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με CMR έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα σε σύγκριση με τη στεφανιαία αγγειογραφία στην ανίχνευση στεφανιαίας νόσου. Ο Rieber και συνεργάτες⁴² διαπίστωσαν ότι το ημιποσοτικό κατώφλι για το δείκτη MPRI του 1,5:1,0 μπορεί να αναγνωρίσει ασθενείς με αιμοδυναμικά σημαντική στεφανιαία στένωση, όπως αυτή ορίζεται από το κατώφλι του 0,75 για το δείκτη FFR. Η μελέτη του Lee και συνεργατών⁴³ έδειξε ότι η απεικόνιση αιμάτωσης του μυοκαρδίου με CMR με φαρμακευτική φόρτιση μπορεί να ανιχνεύσει τη διατοικωματική κλίση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου που προκαλείται από στένωση της στεφανιαίας αρτηρίας που προκαλεί περιορισμό ροής. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι η απεικόνιση αιμάτωσης του μυοκαρδίου με stress CMR έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση στεφανιαίας νόσου που προκαλεί περιορισμό της ροής αίματος στο μυοκάρδιο.^{8,10} Ο Li και συνεργάτες¹⁰ έδειξαν ότι η απεικόνιση της αιμάτωσης με CMR μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αποκλείσει το ενδεχόμενο στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με χαμηλή πιθανότητα στεφανιαίας νόσου προ της εξέτασης και μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση ασθενών με υψηλή πιθανότητα στεφανιαίας νόσου προ της εξέτασης. Επιπλέον, η πρόσφατη μεγάλη κλίμακας μελέτη CMR-INFORM είχε στόχο να αξιολογήσει εάν η απεικόνιση αιμάτωσης του μυοκαρδίου CMR είναι κατώτερη από τις

μετρήσεις της αγγειογραφίας ή το FFR στην καθοδήγηση της θεραπείας σταθερής στεφανιαίας νόσου. Εάν επιβεβαιωθεί η μη κατωτερότητά της, η απεικόνιση αιμάτωσης του μυοκαρδίου με CMR θα γίνει μια μη επεμβατική εναλλακτική της αγγειογραφίας στη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών αυτών.⁴⁴

Μικροαγγειακή Δυσλειτουργία

Η μικροαγγειοπάθεια μπορεί να εκδηλωθεί ως έλλειμμα αιμάτωσης στην υποενδοκαρδιακή περιοχή, το οποίο μπορεί να είναι δύσκολο να διαγνωστεί επειδή μπορεί να μην ταιριάζει με μία περιοχή της στεφανιαίας παροχής αίματος. Σε ασθενείς με μικροαγγειακή δυσλειτουργία, η ποσοτική μέτρηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με CMR έχει επαληθευτεί μέσω της επεμβατικής μέτρησης της στεφανιαίας εφεδρείας ροής.⁴⁵ Ο πόνος στο στήθος με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία (σύνδρομο X) είναι μια κοινή κατάσταση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ο Ranting και συνεργάτες⁴⁶ διαπίστωσαν ότι η χορήγηση αδενοσίνης σε αυτούς τους ασθενείς θα μπορούσε να οδηγήσει σε μειωμένη αιμάτωση στην υποενδοκαρδιακή περιοχή και η μελέτη του Doyle και συνεργατών⁴⁷ αποκάλυψε μειωμένη εφεδρεία στεφανιαίας ροής σε παρόμοιους ασθενείς. Η μικροαγγειοπάθεια εμφανίζεται συχνά σε νοσήματα με τριχοειδική αραίωση ή μικροαγγειακή δυσλειτουργία, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης και η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.^{48,49,50} Επιπρόσθετα, διάχυτα υπενδοκαρδιακά ελλείμματα αιμάτωσης μπορεί επίσης να συμβούν στην ισορροπημένη ισχαιμία της πολυαγγειακής στεφανιαίας νόσου. Αν και η στεφανιογραφία μπορεί να διακρίνει τις μικροαγγειακές βλάβες από τις πολυαγγειακές επικαρδιακές βλάβες, οι πρώτες μπορεί να παραληφθούν όταν δεν υπάρχει ακριβές εργαλείο για τον αποκλεισμό τους. Η εκτίμηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με CMR παίζει πολύ σημαντικό ρόλο σε αυτή την περίπτωση.^{20,30,51,52}

Καθυστερημένη Ενίσχυση Γαδολινίου στην Κλινική Πράξη

Η υποενδοκαρδιακή LGE ανιχνεύει το έμφραγμα του μυοκαρδίου με υψηλή ειδικότητα.⁵³ Το έμφραγμα του μυοκαρδίου σχετίζεται με ση-

μαντική αύξηση του κινδύνου θανάτου μετά από ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάντα και η ανίχνευσή του μέσω της CMR με απεικόνιση ενίσχυσης γαδολινίου ενέχει σημαντικό προγνωστικό ρόλο ειδικά σε διαβητικούς ασθενείς με κλινικά σιωπηρό έμφραγμα του μυοκαρδίου.⁵⁴ Η έκταση της LGE στο μυοκάρδιο είναι σημαντικός δείκτης για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης του μυοκαρδίου μετά από φαρμακευτική και επεμβατική θεραπεία. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ανάκτηση της τμηματικής λειτουργίας του μυοκαρδίου συσχετίζεται αρνητικά με το διατοικωματικό εύρος του εμφράγματος.⁵⁵ Μια έκταση $\leq 25\%$ διατοικωματικού εμφράγματος σχετίζεται με 82% ανάκτηση της συσταλτικής λειτουργίας του μυοκαρδίου. Το διατοικωματικό έμφραγμα με πάχος 26-50% του τοιχώματος του μυοκαρδίου σχετίζεται με 45% ανάκτηση της συσταλτικής λειτουργίας του μυοκαρδίου. Το διατοικωματικό έμφραγμα με πάχος 51%-75% σχετίζεται με μόνο 7% πιθανότητα λειτουργικής αποκατάστασης και όταν το διατοικωματικό εύρος LGE είναι $\geq 75\%$, δεν υπάρχει ανάκτηση της συστολικής λειτουργίας. Ο Kim και συνεργάτες⁵⁵ έχουν δείξει ότι το εύρος του βιώσιμου μυοκαρδίου στην ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και της αναδιαμόρφωσης αυτής μετά από θεραπεία με β-αποκλειστές. Η μελέτη του Bleeker και συνεργατών⁵⁶ διαπίστωσε ότι η θεραπεία επανασυγχρονισμού είναι αναποτελεσματική σε ασθενείς με ουλές στο πλάγιο-οπίσθιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας, υποδηλώνοντας ότι η μυοκαρδιακή ουλή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας για να βοηθήσει στην επιλογή των ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από τη θεραπεία επανασυγχρονισμού.

Επιπλέον, ο Su και συνεργάτες⁵⁷ διαπίστωσαν ότι ο συνδυασμός της εκτίμησης αιμάτωσης μυοκαρδίου πρώτης διέλευσης του γαδολινίου και της εκτίμησης του LGE μπορεί να αξιολογήσει την έκταση του ουλώδους ιστού, την τοπική αιμάτωση και την εφεδρεία αιμάτωσης του βιώσιμου μυοκαρδίου σε ασθενείς με χρόνιο έμφραγμα του μυοκαρδίου, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας διαφόρων παρεμβάσεων σε ασθενείς με χρόνιο έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Συμπέρασμα

Με εξαιρετική χρονική και χωρική ανάλυση, η απεικόνιση αιμάτωσης του μυοκαρδίου με CMR μπορεί να συνδυαστεί με την εκτίμηση της τμηματικής λειτουργίας του κοιλιακού τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (πάχυνση κοιλιακού τοιχώματος, τμηματική σύσπαση και παραμόρφωση του μυοκαρδίου), το οίδημα του μυοκαρδίου, την ίνωση του μυοκαρδίου και τη μελέτη μυοκαρδιακής βιωσιμότητας για να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της διάγνωσης της ισχαιμίας του μυοκαρδίου και στην καθοδήγηση της κλινικής θεραπείας. Η ποσοτική ανάλυση είναι μια σημαντική πρόοδος στην απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη στο εγγύς μέλλον και μεγάλης κλίμακας κλινικές μελέτες αναμένεται να ανοίξουν το δρόμο για την ευρεία χρήση της. Επιπλέον, η υιοθέτηση πλήρως αυτοματοποιημένων τεχνικών ανάλυσης και τυποποιημένων σχημάτων θα ενισχύσει περαιτέρω την υπεροχή της CMR για την αξιολόγηση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου.

Βιβλιογραφία

1. C Jaarsma, T Leiner, SC Bekkers, et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis *J Am Coll Cardiol.*, 59 (2012), pp. 1719-1728.
2. WG Kuhle, G Porenta, SC Huang, et al. Quantification of regional myocardial blood flow using ¹³N-ammonia and reoriented dynamic positron emission tomographic imaging *Circulation.*, 86 (1992), pp. 1004-1017.
3. G Morton, A Chiribiri, M Ishida, et al. Quantification of absolute myocardial perfusion in patients with coronary artery disease: comparison between cardiovascular magnetic resonance and positron emission tomography *J Am Coll Cardiol.*, 60 (2012), pp. 1546-1555.
4. RH Slart, CJ Zeebregts, HL Hillege, et al. Myocardial perfusion reserve after a PET-driven revascularization procedure: a strong prognostic factor *J Nucl Med.*, 52 (2011), pp. 873-879.
5. MA Hlatky, B De Bruyne, G Pontone, et al. Quality-of-life and economic outcomes of assessing fractional flow reserve with computed tomography angiography: PLATFORM *J Am Coll Cardiol.*, 66 (2015), pp. 2315-2323.
6. CH Lorenz, ES Walker, VL Morgan, et al. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging *J Cardiovasc Magn Reson.*, 1 (1999), pp. 7-21.
7. VO Puntmann, S Valbuena, R Hinojar, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) expert consensus for CMR imaging endpoints in clinical research: part I - analytical validation and clinical qualification *J Cardiovasc Magn Reson.*, 20 (2018), p. 67.
8. B Jiang, W Cai, X Lv, et al. Diagnostic performance and clinical utility of myocardial perfusion MRI for coronary artery disease with fractional flow reserve as the standard reference: a meta-analysis *Heart Lung Circ.*, 25 (2016), pp. 1031-1038.
9. E Nagel, JP Greenwood, GP McCann, et al. Magnetic resonance perfusion or fractional flow reserve in coronary disease *N Engl J Med.*, 380 (2019), pp. 2418-2428.
10. M Li, T Zhou, LF Yang, et al. Diagnostic accuracy of myocardial magnetic resonance perfusion to diagnose ischemic stenosis with fractional flow reserve as reference: systematic review and meta-analysis *JACC Cardiovasc imaging.*, 7 (2014), pp. 1098-1105.
11. OR Coelho-Filho, C Rickers, RY Kwong, et al. MR myocardial perfusion imaging *Radiology.*, 266 (2013), pp. 701-715.
12. M. Jerosch-Herold Quantification of myocardial perfusion by cardiovascular magnetic resonance *J Cardiovasc Magn Reson.*, 12 (2010), p. 57.
13. M Salerno, GA. Beller Noninvasive assessment of myocardial perfusion *Cir Cardiovasc imaging.*, 2 (2009), pp. 412-424.
14. S Watkins, R McGeoch, J Lyne, et al. Validation of magnetic resonance myocardial perfusion imaging with fractional flow reserve for the detection of significant coronary heart disease *Circulation.*, 120 (2009), pp. 2207-2213
15. I Klem, JF Heitner, DJ Shah, et al. Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging *J Am Coll Cardiol.*, 47 (2006), pp. 1630-1638.
16. LE Thomson, DS Fieno, A Abidov, et al. Added value of rest to stress study for recognition of artifacts in perfusion cardiovascular magnetic resonance *J Cardiovasc Magn Reson.*, 9 (2007), pp. 733-740.
17. WY Tseng, MY Su, YH. Tseng Introduction to Cardiovascular Magnetic Resonance: Technical Principles and Clinical Applications *Acta Cardiol Sin.*, 32 (2016), pp. 129-144.
18. T Kotecha, A Martinez-Naharro, M Boldrini, 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 *JACC Cardiovasc imaging.*, 12 (2019), pp. 1958-1969.
19. B Zorach, PW Shaw, J Bourque, et al. Quantitative cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging identifies reduced flow reserve in microvascular coronary artery disease *J Cardiovasc Magn Reson.*, 20 (2018), p. 14.
20. CN Bairey Merz, CJ Pepine, MN Walsh, et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade *Circulation.*, 135 (2017), pp. 1075-1092.

21. AA Robinson, M Salerno, CM. Kramer Contemporary Issues in Quantitative Myocardial Perfusion CMR Imaging *Curr Cardiovasc Imaging Rep.*, 12 (2019), p. 9.
22. J Schulz-Menger, DA Bluemke, J Bremerich, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing *J Cardiovasc Magn Reson.*, 22 (2020), p. 19.
23. J Schwitter, D Nanz, S Kneifel, et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography *Circulation.*, 103 (2001), pp. 2230-2235.
24. G Pilz, M Klos, E Ali, et al. Angiographic correlations of patients with small vessel disease diagnosed by adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging *J Cardiovasc Magn Reson.*, 10 (2008), p. 8.
25. LJ Shaw, DS Berman, MH Picard, et al. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging *JACC Cardiovasc imaging.*, 7 (2014), pp. 593-604.
26. TF Christian, AH Aletras, AE. Arai Estimation of absolute myocardial blood flow during first-pass MR perfusion imaging using a dual-bolus injection technique: comparison to single-bolus injection method *J Magn Reson Imaging.*, 27 (2008), pp. 1271-1277.
27. TF Christian, DW Rettmann, AH Aletras, et al. Absolute myocardial perfusion in canines measured by using dual-bolus first-pass MR imaging *Radiology.*, 232 (2004), pp. 677-684.
28. P Kellman, MS Hansen, S Nielles-Vallespin, et al. Myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance: optimized dual sequence and reconstruction for quantification *J Cardiovasc Magn Reson.*, 19 (2017), p. 43.
29. LAE Brown, SC Onciul, DA Broadbent, et al. Fully automated, inline quantification of myocardial blood flow with cardiovascular magnetic resonance: repeatability of measurements in healthy subjects *J Cardiovasc Magn Reson.*, 20 (2018), p. 48.
30. LY Hsu, M Jacobs, M Benovoy, et al. Diagnostic Performance of Fully Automated Pixel-Wise Quantitative Myocardial Perfusion Imaging by Cardiovascular Magnetic Resonance *JACC Cardiovasc imaging.*, 11 (2018), pp. 697-707.
31. M Jacobs, M Benovoy, LC Chang, et al. Automated Segmental Analysis of Fully Quantitative Myocardial Blood Flow Maps by First-Pass Perfusion Cardiovascular Magnetic Resonance *IEEE access.*, 9 (2021), pp. 52796-52811.
32. H Engblom, H Xue, S Akil, et al. Fully quantitative cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion ready for clinical use: a comparison between cardiovascular magnetic resonance imaging and positron emission tomography *J Cardiovasc Magn Reson.*, 19 (2017), p. 78.
33. M Karolyi, A Gotschy, M Polacin, et al. Diagnostic performance of 3D cardiac magnetic resonance perfusion in elderly patients for the detection of coronary artery disease as compared to fractional flow reserve *Eur Radiol.*, 33 (2023), pp. 339-347.
34. RJ Kim, DS Fieno, TB Parrish, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function *Circulation.*, 100 (1999), pp. 1992-2002.
35. H Bulow, C Klein, I Kuehn, et al. Cardiac magnetic resonance imaging: long term reproducibility of the late enhancement signal in patients with chronic coronary artery disease *Heart.*, 91 (2005), pp. 1158-1163.
36. T Ibrahim, SG Nekolla, M Hornke, et al. Quantitative measurement of infarct size by contrast-enhanced magnetic resonance imaging early after acute myocardial infarction: comparison with single-photon emission tomography using Tc99m-sestamibi *J Am Coll Cardiol.*, 45 (2005), pp. 544-552.
37. J Czernin, P Müller, S Chan, et al. Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve *Circulation.*, 88 (1993), pp. 62-69.
38. S Sdringola, NP Johnson, RL Kirkeeide, et al. Impact of unexpected factors on quantitative myocardial perfusion and coronary flow reserve in young, asymptomatic volunteers *JACC Cardiovasc imaging.*, 4 (2011), pp. 402-412.
39. LAE Brown, GS Gulsin, SC Onciul, et al. Sex- and age-specific normal values for automated quantitative pixel-wise myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance *Eur Heart J cardiovasc Imaging.*, 2 (2022), p. jeac231.
40. J Schwitter, CM Wacker, N Wilke, et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the de-

- tection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial
Eur Heart J., 34 (2013), pp. 775-781.
41. JP Greenwood, N Maredia, JF Younger, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial *Lancet*, 379 (2012), pp. 453-460.
 42. J Rieber, P Jung, TM Schiele, et al. Safety of FFR-based treatment strategies: the Munich experience *Z Kardiol.*, 91 (suppl 3) (2002), pp. 115-119.
 43. DC Lee, OP Simonetti, KR Harris, et al. Magnetic resonance versus radionuclide pharmacological stress perfusion imaging for flow-limiting stenoses of varying severity *Circulation*, 110 (2004), pp. 58-65.
 44. ST Hussain, M Paul, S Plein, et al. Design and rationale of the MR-INFORM study: stress perfusion cardiovascular magnetic resonance imaging to guide the management of patients with stable coronary artery disease *J Cardiovasc Magn Reson.*, 14 (2012), p. 65.
 45. N Wilke, M Jerosch-Herold, Y Wang, et al. Myocardial perfusion reserve: assessment with multisection, quantitative, first-pass MR imaging *Radiology*, 204 (1997), pp. 373-384.
 46. JR Panting, PD Gatehouse, GZ Yang, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging *N Engl J Med.*, 346 (2002), pp. 1948-1953.
 47. M Doyle, A Fuisz, E Kortright, et al. The impact of myocardial flow reserve on the detection of coronary artery disease by perfusion imaging methods: an NHLBI WISE study *J Cardiovasc Magn Reson.*, 5 (2003), pp. 475-485.
 48. H Nakajima, K Onishi, T Kurita, et al. Hypertension impairs myocardial blood perfusion reserve in subjects without regional myocardial ischemia *Hypertens res.*, 33 (2010), pp. 1144-1149.
 49. X Liu, ZG Yang, Y Gao, et al. Left ventricular subclinical myocardial dysfunction in uncomplicated type 2 diabetes mellitus is associated with impaired myocardial perfusion: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study *Cardiovasc Diabetol.*, 17 (2018), p. 139.
 50. EK Kim, SC Lee, SA Chang, et al. Prevalence and clinical significance of cardiovascular magnetic resonance adenosine stress-induced myocardial perfusion defect in hypertrophic cardiomyopathy *J Cardiovasc Magn Reson.*, 22 (2020), p. 30.
 51. T Stanton, TH. Marwick Assessment of subendocardial structure and function *JACC Cardiovasc imaging.*, 3 (2010), pp. 867-875.
 52. G Pilz, M Klos, E Ali, et al. Angiographic correlations of patients with small vessel disease diagnosed by adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging *J Cardiovasc Magn Reson*, 10 (2008), p. 8.
 53. WG Rehwald, DS Fieno, EL Chen, et al. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury *Circulation*, 105 (2002), pp. 224-229.
 54. RY Kwong, H Sattar, H Wu, et al. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction *Circulation*, 118 (2008), pp. 1011-1020.
 55. D Bello, DJ Shah, GM Farah, et al. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy *Circulation*, 108 (2003), pp. 1945-1953.
 56. GB Bleeker, TA Kaandorp, HJ Lamb, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy *Circulation*, 113 (2006), pp. 969-976.
 57. MY Su, BC Lee, YW Wu, et al. Perfusion of residual viable myocardium in nontransmural infarct zone after intervention: MR quantitative myocardial blood flow measurement *Radiology*, 249 (2008), pp. 820-828.