

Deutsches Herzzentrum Berlin
Innere Medizin-Kardiologie

HABILITATIONSSCHRIFT

**Anwendungen der kardiovaskulären
Magnetresonanztomographie zur
Diagnostik der koronaren
Herzerkrankung**

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach
Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Eike Nagel
geboren am 6.10.1967 in Köln

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

eingereicht am: September / 2002

Gutachter: 1. Herr Prof. J. F. Debatin
2. Herr Prof G. K. von Schulthess

Abstract

Die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Studien führen zu einer Erweiterung der Indikationen der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie bei der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung.

Die Methoden zur schnellen Erfassung der Myokardbewegung bis hin zu Echtzeittechniken, zur Bestimmung der Myokardperfusion, zur Quantifizierung von hibernating Myokard und zur Unterdrückung von Atemartefakten bei der Koronararteriendarstellung oder Koronarflussmessung wurden optimiert und in klinischen Studien evaluiert.

Die Magnetresonanztomographie ist der Echokardiographie bei Dobutamin-Stress-Untersuchungen zur Erkennung einer koronaren Herzerkrankung signifikant überlegen, was sich insbesondere durch die bessere Bildqualität erklärt. Dabei kann zur Überwachung der Patienten während der Stressuntersuchung auf Echtzeitverfahren zurückgegriffen werden, die sowohl für eine quantitative Analyse der linksventrikulären Funktion, als auch für die Erkennung von stressinduzierten Wandbewegungsstörungen geeignet ist.

Für die Beurteilung der Myokardperfusion ist die Magnetresonanztomographie mit herkömmlichen Techniken wie SPECT oder PET vergleichbar. Dabei ist insbesondere die Analyse der Einwaschgeschwindigkeit eines Kontrastmittelbolus in Ruhe und unter Vasodilatation geeignet, ischämische und normal perfundierte Myokardabschnitten zu differenzieren.

Für die Abbildung der Koronararterien haben sich insbesondere Navigatorotechniken als sinnvoll erwiesen. Dabei kann die Anwendung optimierter Korrekturverfahren der Zwerchfellposition zu einer Verringerung von ateminduzierten Bewegungsartefakten führen.

Mit Hilfe diese Navigatorotechnik können auch Koronarflussmessungen optimiert und ihre Genauigkeit im Vergleich zur intravaskulären Doppler-Sonographie durch Verbesserung der räumlichen und zeitlichen Auflösung gesteigert werden.

Damit steht die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie an der Schwelle zum breiten Einsatz in der klinischen Routine. Das derzeitige Indikationsspektrum ist für eine integrative und genaue Untersuchung geeignet und kann in den nächsten Jahren durch weitere Aspekte (z.B. Darstellung von Gefäßplaques, Anwendung spezifischer Kontrastmittel) noch erweitert werden.

Stichwörter:

Magnetresonanztomographie,
koronare Herzerkrankung,
Myokardischämie,
nichtinvasive Diagnostik

Abstract

The studies compiled in the following manuscript lead to a broadening of indications for cardiovascular magnetic resonance imaging for the diagnosis of coronary artery disease

Methods for rapid assessment of myocardial motion including real-time techniques, for the determination of myocardial perfusion, for the quantification of hibernating myocardium, and for the reduction of artefacts from breathing motion for the visualization of the coronary arteries and coronary flow measurements were optimised and evaluated in clinical studies.

Dobutamin stress magnetic resonance imaging is superior to dobutamine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease, which is mainly due to the superior image quality. For patient monitoring real-time techniques can be used which allow quantitative assessment of left ventricular function and detection of stressinduced wall motion abnormalities.

The accuracy of perfusion measurements with magnetic resonance imaging is comparable to conventional techniques such as SPECT or PET. Especially the analysis of the wash-in of a contrast agent bolus at rest and during vasodilation allows a differentiation of ischemic and normal myocardium.

For coronary artery imaging especially navigator techniques have been shown to be useful. The application of optimised correction techniques for the position of the diaphragm can lead to a reduction of breathing induced artefacts.

Thus, cardiovascular magnetic resonance is on its way towards broad clinical application. The current spectrum of indications allows an integrative and accurate examination and can be expanded with additional aspects (e.g. plaque imaging, use of specific contrast agents) in the next years.

keywords:

magnetic resonance imaging,
coronary artery disease,
myocardial ischemia,
noninvasive diagnosis

1. Einleitung

Aufgrund der begrenzten Aussagekraft der zur Verfügung stehenden Verfahren zur Diagnostik der koronaren Herzerkrankung die auf unterschiedliche Darstellung der Myokardischämie oder deren Auswirkungen abzielen wird in der klinischen Routine eine Stufendiagnostik (Anamnese, Ruhe-EKG, Belastungs-EKG, Belastungs-Echokardiographie oder nuklearmedizinische Untersuchung, invasive Diagnostik) angewendet. Hierbei wird außer Acht gelassen, dass bei einer Kombination verschiedener Verfahren mit eingeschränkter Sensitivität und Spezifität die Irrtumswahrscheinlichkeit unter Umständen sogar steigen kann (1). Daneben hat die Stufendiagnostik zusätzliche Nachteile. So werden die Tests zu verschiedenen Zeitpunkten und damit nicht identischen Randbedingungen durchgeführt. Verschiedene Techniken nutzen verschiedene Schnittebenen, verschiedene Untersucher interpretieren die Ergebnisse unterschiedlich und die Wichtung der Einzelergebnisse ist erfahrungsabhängig und bleibt dem überweisenden Arzt überlassen, der wiederum nur Teilinformationen über die jeweilige Untersuchung hat. Dies resultiert in unsicheren Ergebnissen, die in der klinischen Routine in bis zu 60% von Herzkatheteruntersuchungen führen, ohne in einer möglichen spezifischen Therapie (PTCA oder Bypass-Operation) zu enden (2). Eine Reduktion der Anzahl der Untersuchungsschritte in der Stufendiagnostik und der Einsatz von Techniken mit höherer Sensitivität und Spezifität könnte zu einer Verringerung dieses Anteils negativer Katheteruntersuchungen und möglicherweise auch zu einer Verringerung der nichtinvasiven Diagnostik führen. Hier spielt z.B. eine Reduktion von Doppeluntersuchungen durch Verbesserung der Sicherheit von Arzt oder Patient durch Reduktion unklarer Befunde eine große Rolle.

Die Magnetresonanztomographie erreicht im Vergleich mit herkömmlichen Verfahren wie Dobutamin Stress-Echokardiographie (3), SPECT oder PET (4)) höhere diagnostische Genauigkeit und hat das Potential mehrere Anteile der bisherigen Diagnostik in einem Untersuchungsschritt durchzuführen (z.B. durch die Kombination von Wandbewegungsanalyse unter Stress mit einer Perfusionsuntersuchung (5, 6). Dabei benötigt die Technik keine ionisierende Strahlung, erlaubt die Erstellung frei angulierbarer dreidimensionaler Volumina unabhängig von Schallfenstern und kann verschiedenste Kontraste anhand der verschiedenen Magnetisierungseigenschaften der Körpergewebe erzeugen.

Allerdings mussten die Methoden für die spezifischen kardiologischen Fragestellungen zunächst optimiert oder entwickelt werden, um die jeweils geeignete Kombination von Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR), räumlicher Auflösung und Messzeit zu finden. Dabei bestehen sowohl bei der Funktionsdarstellung, als auch bei der hochaufgelösten anatomischen Darstellung des Herzens gegenüber anderen Organen Nachteile, da hier zwei verschiedene, voneinander unabhängige Bewegungen (Herzschlag und Atmung) kompensiert werden müssen. Im Rahmen des Forschungsprojekts wurden deshalb für jede Fragestellung zunächst die erforderlichen Bedingungen aus medizinischer und technischer Sicht analysiert, mögliche Fehler simuliert, die Messsequenzen optimiert und anschließend in klinischen Studien überprüft. Aufgrund verschiedener Prozessgeschwindigkeiten und interaktiven Verläufen kam es teilweise zu zeitlichen Überschneidungen oder Veränderungen dieses Ablaufs, die jedoch zum besseren Verständnis in einer logischen Reihenfolge dargestellt werden.

2. Wandbewegung

Magnetresonanztomographische Wandbewegungsstudien zeichnen sich gegenüber der Echokardiographie durch ein deutlich höheres Kontrast-zu-Rausch Verhältnis zwischen Blut und Endokard, als auch zwischen Epikard und umliegendem Gewebe aus (Abbildung 1 + 2) (7). Dieser hohe Kontrast ist unabhängig vom Schallfenster für alle Myokardsegmente gegeben, was als Konsequenz dazu geführt hat, die MRT als Referenzstandard für die Bestimmung von links- und rechtsventrikulären Volumina einzusetzen. Daraus folgt auch, dass die MRT prinzipiell zu einer höheren diagnostischen Genauigkeit bei der Erkennung von Wandbewegungsstörungen unter Dobutaminbelastung führen sollte, als die Echokardiographie.

Für eine adäquate Wandbewegungsanalyse in Ruhe und unter Dobutaminbelastung müssen folgende Bedingungen erfüllt sein:

Tabelle 1: Anforderungen für adäquate Wandbewegungsanalyse unter Stress

räumliche Auflösung	unter 2 x 2 mm
Zeitliche Auflösung	unter 50 ms ¹
Messdauer für die Darstellung aller Segmente ²	unter 3 Minuten ³

¹ zur sicheren Erfassung der Endsystole

² Verwendung des 16-Segment-Modells nach der American Society of Echocardiography (8)

³ aus Sicherheitsüberlegungen (9)

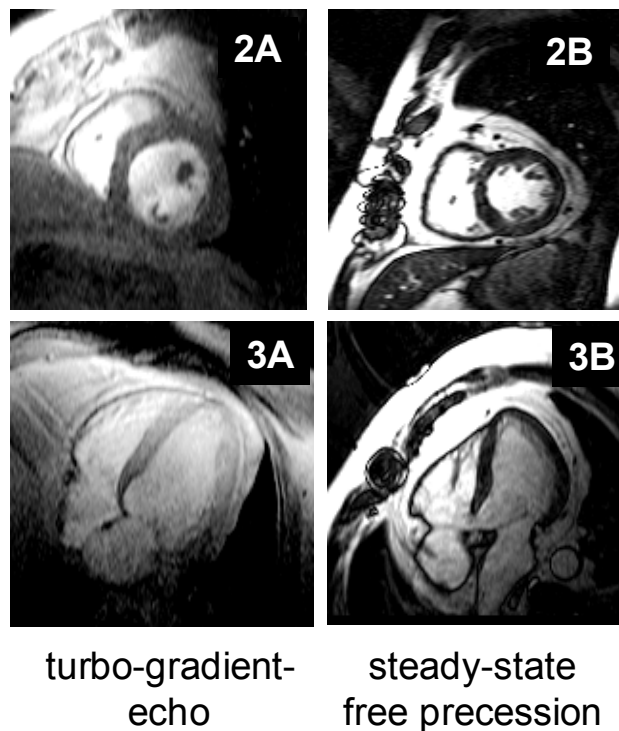
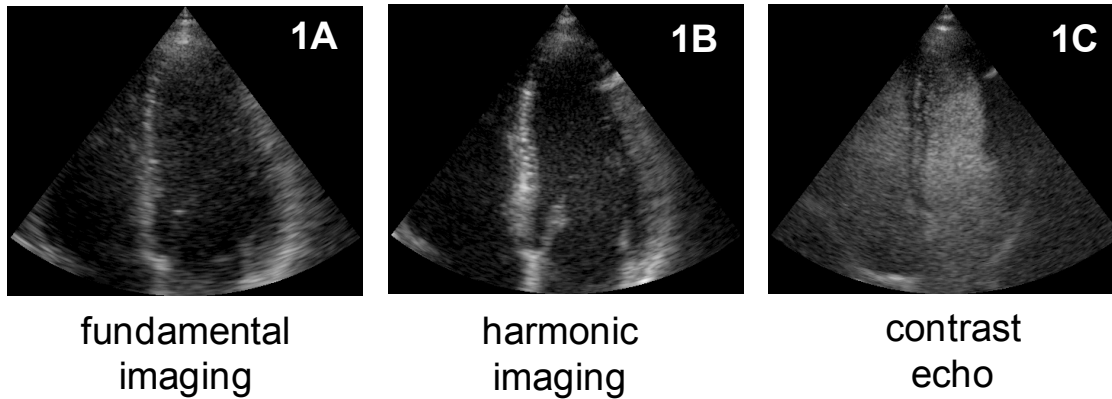


Abbildung 1: Beispielbilder zur Verdeutlichung der Bildqualität. Echokardiographische Längsachsenschnitte (4-Kammerblick) in fundamental imaging (1A), harmonic imaging (1B) und mit Kontrastmittel (1C). Im Vergleich magnetresonanztomographische Kurz- (2A-B) und Längsachsenschnitte (3A-B) in Turbo-Gradientenecho-Technik (A) und Steady-State-Free-Precession-Technik (B). Die visuelle Abgrenzung des Endo- und Epikards ist mit der Magnetresonanztomographie deutlich besser, als mit der Echokardiographie. Allerdings ist auch in den magnetresonanztomographischen Längsachsenschnitten mit der Turbo-Gradientenecho-Technik das Endokard nicht optimal abgegrenzt. Dies gelingt erst mit der Steady-State-Free-Precession-Technik.

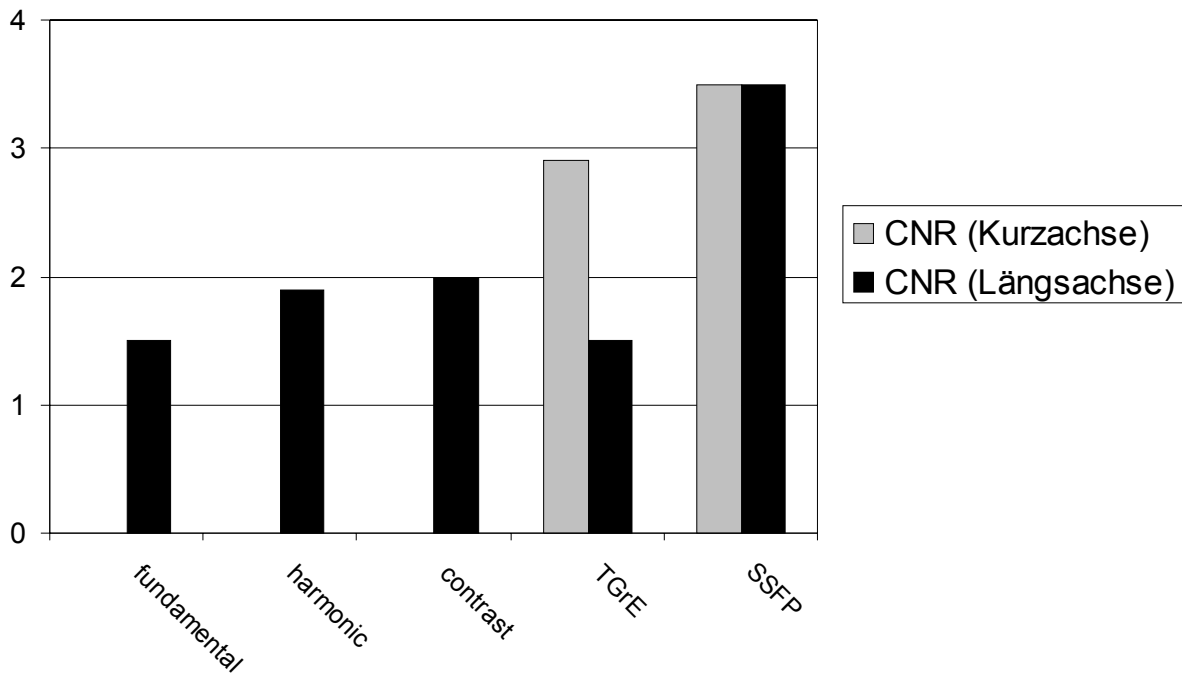


Abbildung 2: Kontrast zu Rausch Verhältnis (CNR) von Blut zu Myokard für Abbildung 1. CNR = Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis. Ein Wert von 2 bedeutet ein doppelt oder halb so hohes Signal im Blut im Vergleich zum Myokard. Während die Turbo-Gradientenecho-Technik (TGrE) in den Längsachsenschnitten den modernen echokardiographischen Verfahren unterlegen ist, ergeben mit der Steady-State-Free-Precession-Technik (SSFP) Kurz- und Längsachsen optimalen Kontrast.

Diese Bedingungen sind bei der Verwendung von Turbo-Gradienten-Echo Techniken (TFE, FLASH) erfüllt (10), so dass diese Technik für die klinischen Studien genutzt werden konnte. Entscheidend ist die Untersuchung in Atemstopptechnik da bei freier Atmung eine Kompensation für die Bewegungsartefakte erforderlich wird die durch Messwiederholungen erfolgt und die Gesamtmesszeit zur Darstellung aller Myokardsegmente überschreitet. Diese Gesamtmessdauer ist aber für die Sicherheit des Patienten bei hoher Dobutaminbelastung unbedingt einzuhalten (9).

Eine weitere wichtige Voraussetzung zur Durchführung von Dobutamin Stresstests ist die Gewährleistung der Patientensicherheit. Hierzu müssen ausgebildetes Personal, entsprechende Ausrüstung und eine Bildrekonstruktion in Echtzeit oder mit nur minimaler Verzögerung vorhanden sein. Eine solche, nur 50 Millisekunden verzögerte Bildrekonstruktion wurde speziell für diese Anwendung für den bei uns genutzten MR-Tomographen aus einer ursprünglich für Interventionen entwickelten Technik modifiziert (11).

Eine mögliche Verbesserung insbesondere zur Überwachung von Patienten während einer Dobutamin-Stressuntersuchung kann die Anwendung von Echtzeitbildgebung sein. Im Rahmen des Forschungsprojektes wurden solche Echtzeitmethoden entwickelt (12), ihre Anwendung zur Bestimmung von linksventrikulären Volumina und Muskelmasse bestimmt und die Möglichkeit der Erkennung von Wandbewegungsstörungen überprüft. Dabei ergab sich eine ausreichend gute Genauigkeit bei der Analyse der LV-Funktion, nicht jedoch der Muskelmasse (13) [Originalarbeit 1]. Als Methode zur Überwachung von Patienten während einer Dobutamin-Stressuntersuchung sind Echtzeittechniken ebenfalls geeignet, da Wandbewegungsstörungen mit großer Genauigkeit erkannt werden können (14).

Anhand der oben genannten Entwicklungen war nun die Möglichkeit medikamentösen Stress (z.B. mit Dobutamin) bei magnetresonanztomographischen Untersuchungen anzuwenden gegeben und es konnten Belastungsuntersuchungen analog der Stress-Echokardiographie durchgeführt werden. Dies wurde im Rahmen der Forschungsarbeiten systematisch evaluiert und mit der Dobutamin Stress-Echokardiographie und invasiven Herzkatheteruntersuchung verglichen. Dabei erwies sich die Magnetresonanztomographie mit einer diagnostischen Genauigkeit von 86% (Sensitivität 86%; Spezifität 86%; positiver Vorhersagewert 91%; negativer Vorhersagewert 78%) der Echokardiographie mit einer diagnostischen Genauigkeit von 73% (74%; 70%; 81%; 61%) signifikant überlegen (3) [**Originalarbeit 2**], was sich insbesondere durch die bessere Bildqualität erklären lässt (15) [**Originalarbeit 3**]. Durch diese neue Anwendung kann das Indikationsspektrum für die Magnetresonanztomographie deutlich erweitert werden (16) [**Originalarbeit 4**], da nun auch Patienten mit bekannter oder vermuteter koronarer Herzerkrankung zur Abklärung einer Myokardischämie untersucht werden können.

Derzeitige von uns durchgeführte Studien beziehen sich insbesondere auf eine weitere Verbesserung der Diagnostik durch die Anwendung von regionalen Myokardmarkierungen (Tagging) mit deren Hilfe auch regionale Verkürzungen und Rotationsbewegungen erkannt werden können (17) und die Kombination mit Perfusionsmessungen (18).

3. Perfusion

Bis vor wenigen Jahren war es mit der Magnetresonanztomographie nicht möglich die Dynamik eines Kontrastmittelbolus mit ausreichender Geschwindigkeit zu erfassen, um Aussagen über das Verhalten während der ersten Kreislaufpassage ("first pass") zu treffen. Deshalb beziehen sich frühere Studien auf die Verteilung des Kontrastmittels nach einigen Minuten. Durch die Eigenschaften von Gd-DPTA, das sehr schnell aus dem Gefäßbett in das umgebende Gewebe übergeht erlauben solche Messungen jedoch nur eine geringe Aussage über die Myokardperfusion.

Um jedoch die Dynamik der ersten Kreislaufpassage eines Kontrastmittelbolus zur Bestimmung der Myokardperfusion zu bestimmen, sind sowohl eine hohe räumliche, als auch eine hohe zeitliche Auflösung erforderlich. In der ersten Phase unserer Untersuchung setzten wir uns zum Ziel mindestens eine Schicht pro Herzschlag mit einer Auflösung von unter 1.5 x 1.5 mm aufzunehmen. Damit können ausreichend viele Datenpunkte über die Zeit gewonnen werden und es fanden sich mindestens 3 Bildpunkte über die Dicke des Myokards. Als vielversprechendste Technik bot sich ebenfalls eine Turbo-Gradienten-Echo Technik (TFE, FLASH) an, mit der diese Bedingungen erreicht werden konnten. Allerdings erlaubte diese Sequenz nur die Abbildung einer Schicht. Die technischen Details sind in Tabelle 2 aufgelistet, das Pulsschema in Abbildung 3. Mit dieser Technik erfolgte eine erste Pilotstudie (19) [**Originalarbeit 5**], bei der das Kontrastmittel mit einem zentralen Zugang in die Vena cava superior appliziert wurde, um einen möglichst kompakten Bolus zu erreichen. Die Auswertung der Daten dieser Studie ergab im Unterschied zur überwiegenden Literatur (20), dass die Anstiegsgeschwindigkeit des Kontrastmittelbolus (upslope) als Parameter für den myokardialen Blutfluss genutzt werden kann und kein aufwändiges Datenfitting unter Einschluss auch später Datenpunkte (downslope) erforderlich ist [**Originalarbeit 6**]. Dies erlaubte die Umstellung auf eine periphere Kontrastmittelinjektion über die Vena brachialis da sich hierdurch die Einwaschgeschwindigkeit nur wenig verändert, die Auswaschkurve jedoch von der Rezirkulation überlagert wird (21). Als weiteres Ergebnis dieser Messungen zeigte sich, dass der Inversionsvorpuls zwar optimale Kontrasteigenschaften hat, aber sehr anfällig für Arrhythmien ist. Wir stellen deshalb die Messung auf einen Sättigungsvorpuls um, der zusätzlich den Vorteil hat nur eine geringere Vorpulsverzögerung zu benötigen, da die Longitudinalmagnetisierung schneller in messbare Bereiche zurückkehrt. Eine weitere Verbesserung konnte durch Sequenzoptimierungen erreicht werden. Die Anwendung einer Turbo-Gradienten-Echo-Echo-Planar-Imaging (TFEPI) Technik (22) unter maximaler Ausreizung der Gradientenverstärker führte zu einer deutlichen Reduktion der Akquisitionsdauer pro Schicht (Tabelle 2). Dies konnte genutzt werden, um 5 Schichten pro Herzschlag zu messen und damit das Herz nahezu vollständig abzubilden. Die Pulssequenz ist in Abbildung 4 gezeigt.

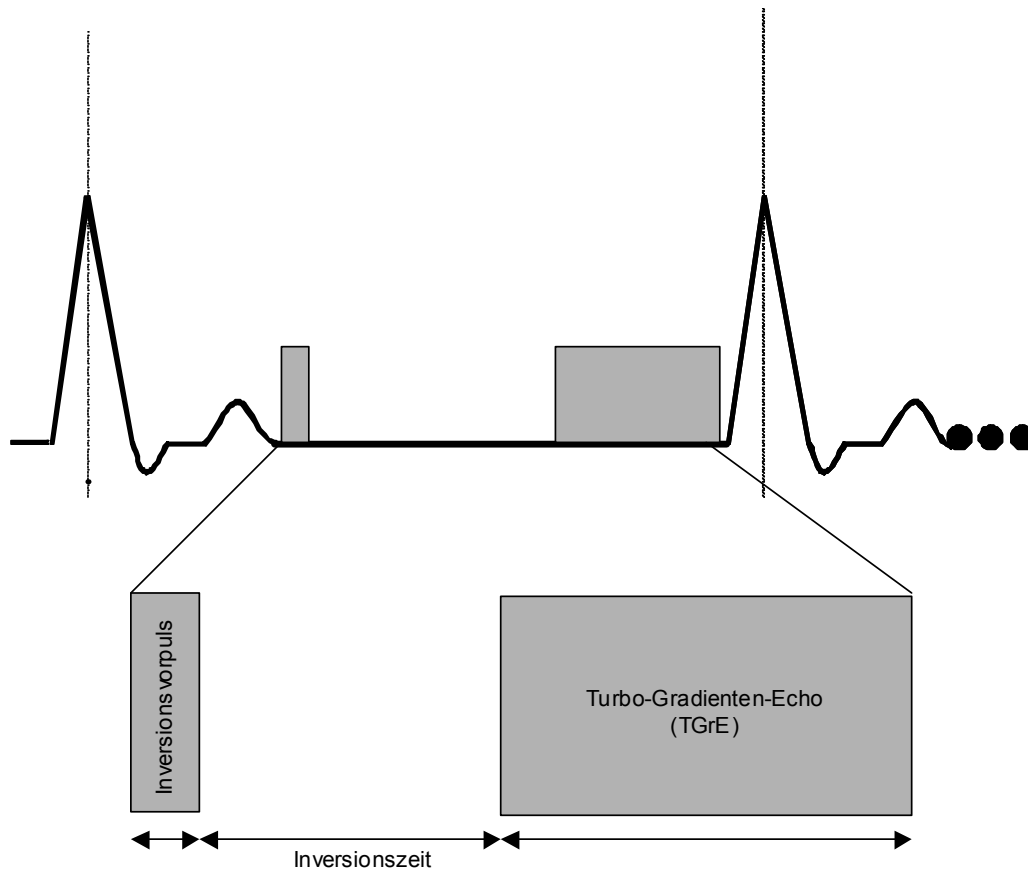


Abbildung 3: Pulssequenz zur Perfusionmessung. Auf den Inversionsvorpuls folgt die Datenakquisition in einer Schicht mit einer Turbo-Gradientenecho-Technik.

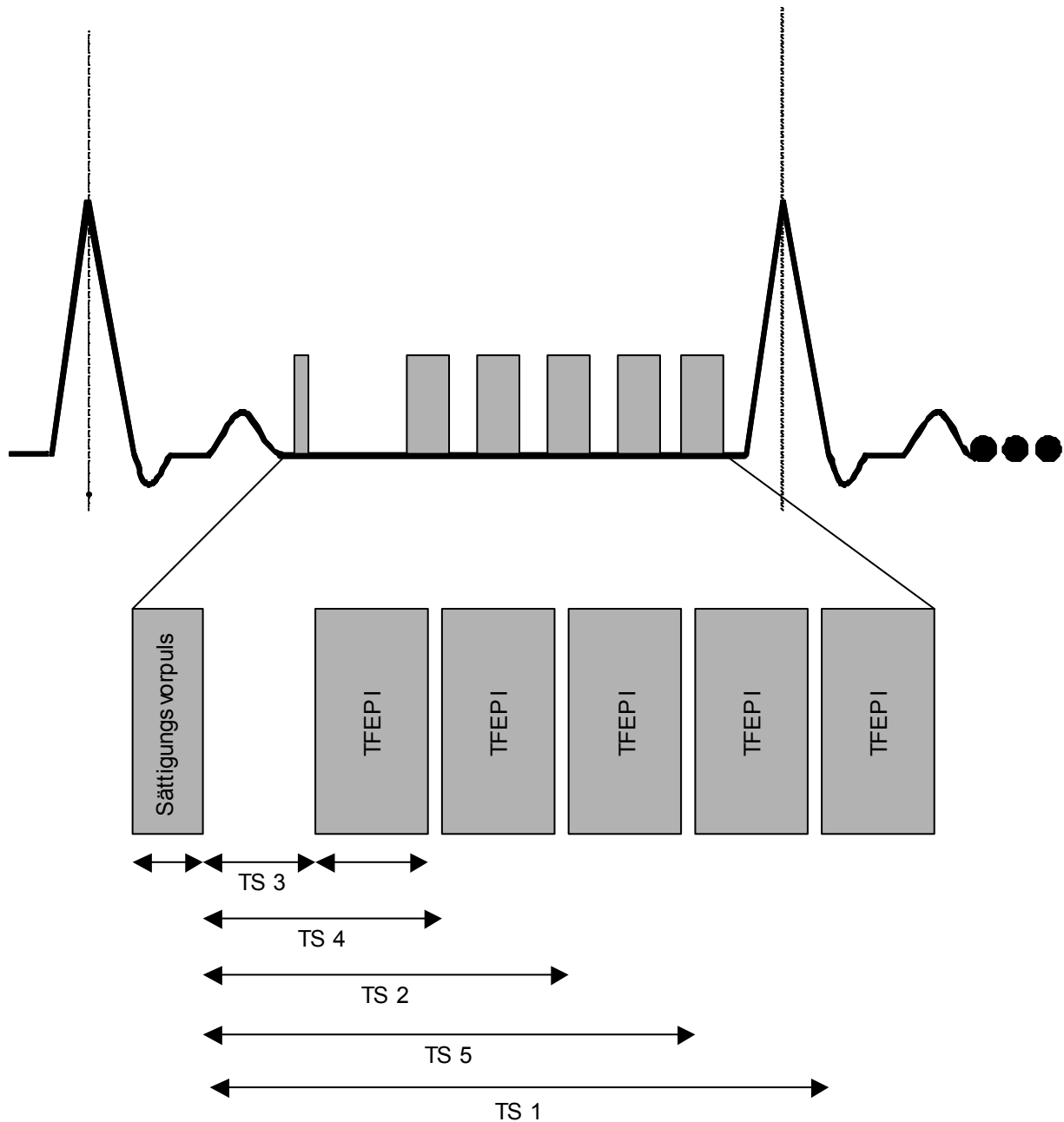


Abbildung4: Bei der Turbo-Gradientenecho-Echo-Planar-Imaging Hybrid Sequenz (TFEPI) können nach einem Sättigungsvorpuls 5 Schichten ausgelesen werden. Der Vorpulsabstand (TS) ist jedoch für jede Schicht verschieden (TS 1 –5). Dabei werden die inneren Schichten (2-4) zuerst, die äußeren Schichten (1 + 5) zuletzt ausgelesen.

Nachteilig an der genutzten Sequenz waren jedoch 1.) Artefakte durch den langen Echozug bei der EPI-Sequenz, 2.) die inhomogene Bildausleuchtung durch Verwendung nur der vorderen Spulenelemente und 3.) die Nutzung nur einen Vorpulses für alle 5 Schichten, der zu unterschiedlichen Signalintensitäts-Zeit-Kurven für verschiedene Schichten führte.

Mit der Verbesserung der Gradientenverstärker und damit einhergehenden Verkürzung der Messzeiten besteht seit kurzem erstmals die Möglichkeit, die oben genannten Nachteile der bisherigen Sequenzen zu überwinden. Ziel derzeitiger Studien ist es, wieder eine Turbo-Gradienten-Echo Sequenz zu verwenden, um die aus dem langen Echo der EPI-Sequenz entstehenden Artefakte zu verhindern, alle Spulenelemente zu nutzen und für jede Schicht einen eigenen Vorpuls anzuwenden (siehe Tabelle 2 und Abbildung 5). Da das T1-verkürzende Kontrastmittel

insbesondere auf die zentralen k-Raum-Linien, weniger jedoch auf die peripheren Datenlinien wirkt und für eine optimale Kontrastmittelwirkung eine längere Zeit zwischen Vorpuls und Datenakquisition erforderlich wäre, als in der gegebenen Zeit möglich, ist es wünschenswert die besonders wichtigen k-Raum-Linien an das Ende der Datenakquisition zu legen. Dies ist in der neuesten in unserer Arbeitsgruppe programmierten Software der Fall.

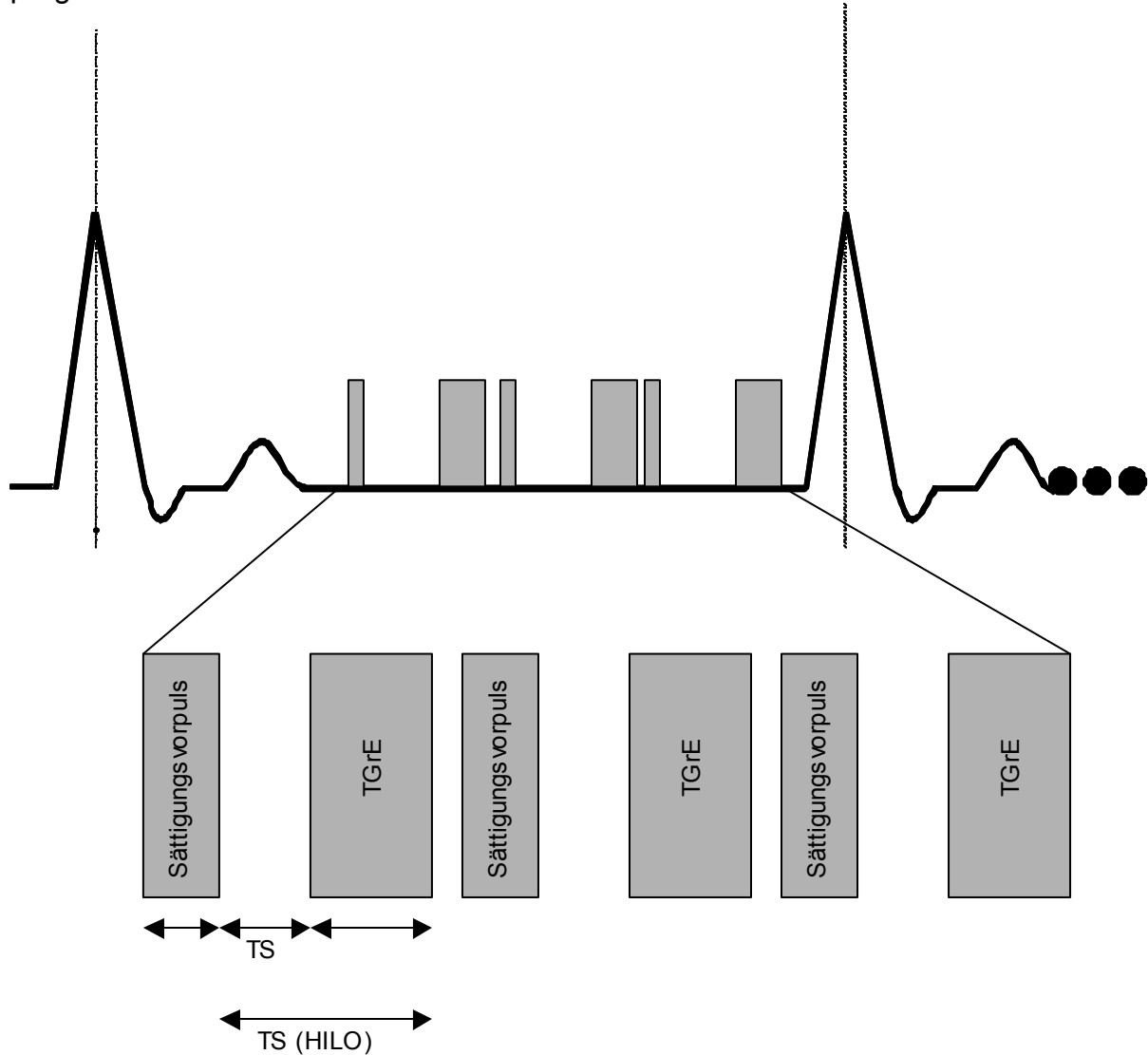


Abbildung 5: eigenen Vorpuls Mit der neuen Turbo-Gradientenecho-Sequenz ist es möglich 3 Schichten auszulesen, jedoch für jede Schicht einen zu nutzen. Der Vorpulsabstand (TS) ist für jede Schicht identisch Durch Änderung der Reihenfolge der Datenauslesung kann der effektive Vorpulsabstand optimiert werden (= $TS (HILO)$).

Tabelle 2: Perfusionssequenzen

Sequenztyp	Turbo-Gradienten- Echo	Turbo-Gradienten- Echo-Echo- Planar-Imaging Hybrid	Turbo-Gradienten- Echo
TE	1,7 ms	3,6 ms	1,3 ms
TR	9 ms	12.5 ms	2,5 ms
Flipwinkel	15 °	30°	18°
Anzahl der Schichten	1	5	3
Vorpuls	180° Inversion	90° Sättigung (1 Vorpuls für alle Schichten)	90° Sättigung (1 Vorpuls / Schicht)
Vorpuls-Delay	360	200 ms	120 ms
Akquisitionsdauer / Schicht	360 ms	100 ms	150 ms
räumliche Auflösung	1,7 x 1,9 mm	2,7 x 2,7 mm	3 x 3 mm

Dabei ergibt sich insbesondere durch die hohe Auflösung derzeit gebräuchlicher Techniken (ca. 1.5 x 1.5 mm je nach Gerät und genutzter Sequenz bei einer Schichtdicke von 5-8 mm), die den bisher gebräuchlichen nuklearmedizinischen Verfahren deutlich überlegen ist, ein Vorteil der Magnetresonanztomographie. In den derzeit von uns durchgeführten Studien wird die Wertigkeit dieser Technik in größeren Kollektiven überprüft (23). Dabei zeigen die vorläufigen Ergebnisse eine Sensitivität von 90% mit einer Spezifität von 84% und sind damit den nuklearmedizinischen Ergebnissen zumindest ebenbürtig. Weitere Arbeiten beziehen sich auf die Analyse der endokardialen Perfusion, die mit der Magnetresonanztomographie erstmals erfasst werden kann (24) und die Anwendung von intravaskulären Kontrastmitteln für Perfusionsmessungen. Diese Kontrastmittel diffundieren nicht in das Interstitium, so dass die Signalintensitäts-Zeit-Kurven während der ersten Kreislaufpassage nicht durch Diffusionskomponenten beeinflusst werden und damit stärker vom Fluss abhängig sind, als mit bisherigen extrazellulären Kontrastmitteln.

Vor einer breiten Einführung dieser Methode in die klinische Routine ist es erforderlich, die Auswertung der Perfusionskurven schneller und benutzerunabhängiger zu machen, als dies mit den derzeitig vorhandenen Programmen möglich ist. Ein Weg hierzu ist die automatische Registrierung der Bilder mit Korrektur für Atemverschiebungen. Damit kann die Segmentierung an einem Datensatz vorgenommen und auf alle anderen Datensätze übertragen werden. Die semiquantitative Analyse der Signal-Intensitäts-Zeit Kurven kann dann ohne weiteren Benutzereingriff erfolgen. In enger Kooperation mit der Advanced

Development Abteilung in Best (Philips Medical Systems; Dr. M. Breeuwer) wurde eine solche Software entwickelt und validiert (25).

Die Größe und Lokalisation eines Herzinfarktes kann mit Hilfe von Spätaufnahmen nach Kontrastmittelinjektion beurteilt werden ("delayed enhancement") (26-28). Hierzu werden die Eigenschaften der herkömmlichen Gd-DTPA Kontrastmittel genutzt, die sich im Extrazellularraum verteilen. Sowohl in ödematösen Bereichen (akute Infarkte), in Bereichen mit Zellmembranschäden (akute und subakute Infarkte), als auch in Bereichen vermehrten Interstitiums (chronische Infarkte) erreicht das Kontrastmittel eine höhere Konzentration, als in gesunden Bereichen. Dadurch kann mit geeigneten Sequenzen, die die Signaleigenschaften des Kontrastmittels nutzen ein irreversibel geschädigter Bereich erkannt werden, der sich hell vom gesunden Myokard abgrenzt. Durch Kombination mit einer Wandbewegungsstudie kann vitales ("hibernating") Myokard erkannt werden, das einerseits nicht an der Pumpfunktion teilnimmt, andererseits keine Nekrose zeigt. Das Vorliegen solcher Bereiche ist eine Indikation zur Revaskularisation, da damit die Pumpfunktion des hibernating Myokards wieder hergestellt werden kann. Wir erforschen derzeit die Bedeutung dieser Technik bei akuten Infarkten (29) und überprüfen verschiedene methodische Varianten (30).

4. Koronardarstellung

Die Möglichkeiten der Magnetresonanztomographie die proximalen Herzkranzgefäße abzubilden und signifikante Verengungen zu erkennen, sind mehrfach beschrieben worden (31), in keiner der bisherigen Studien wurde jedoch eine ausreichende diagnostische Genauigkeit erreicht. Dies liegt insbesondere daran, dass die Messdauer pro Herzzyklus zu lang ist und so das Bild verschmiert, die räumliche Auflösung zu gering ist und Atembewegungen noch nicht ausreichend korrigiert werden können. Seit kurzem sind jedoch deutliche Fortschritte zu erkennen. Zur diagnostischen Darstellung der Koronararterien müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein.

Tabelle 3: Voraussetzungen zur diagnostischen Abbildung der Koronararterien.

räumliche Auflösung	unter 1 x 1 mm
Schichtdicke	unter 1,5 mm
zeitliche Auflösung	unter 50 ms / Herzschlag

Diese Werte ergeben sich aus folgenden Überlegungen. Üblicherweise werde in der invasiven Kardiologie Koronarsegmente bis zu einem minimalen Durchmesser von 1,5 mm therapiert. Um solche Gefäße sicher darstellen zu können müssen mindestens 2 Datenpunkte vollständig im Gefäßlumen liegen, was nur mit einer Auflösung von unter 1 x 1 mm gelingt (Abbildung 6). Selbst bei dieser Auflösung kann jedoch noch keine Aussage über den Schweregrad einer eventuellen Stenose gemacht werden. Die Schichtdicke ergibt sich aus der Überlegung, dass die Daten üblicherweise in rekonstruierten Schichten betrachtet werden. Damit wäre eine isotrope Auflösung (d.h. Schichtdicke ebenfalls 1 mm) optimal (32) dies kann jedoch derzeit noch nicht erreicht werden, da sonst sowohl die Messzeit zu lang, als auch das Signal-zu-Rausch Verhältnis zu gering werden. Um Überlappungsphänomene (Partialvolumen Effekte) einzugrenzen sollte jedoch die Schichtdicke maximal der Hälfte des Durchmessers eines Gefäßes sein, wobei zero-filling genutzt werden kann, um diesen Wert zu erreichen. Eine Schichtdicke von 1.5 mm erlaubt damit die Darstellung von 3 mm großen Gefäßen, bei kleineren Gefäßen ist mit Partialvolumen Effekten zu rechnen.

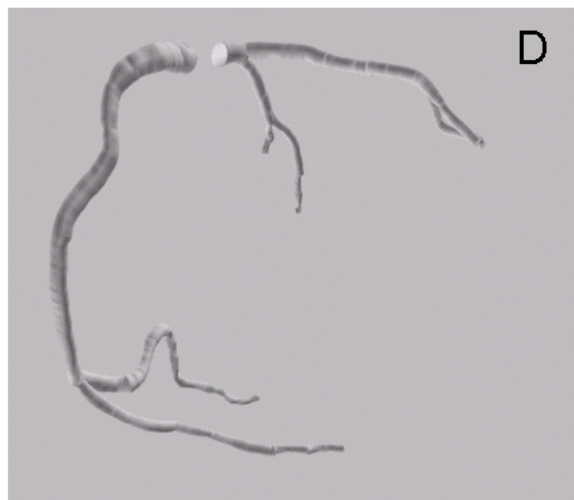
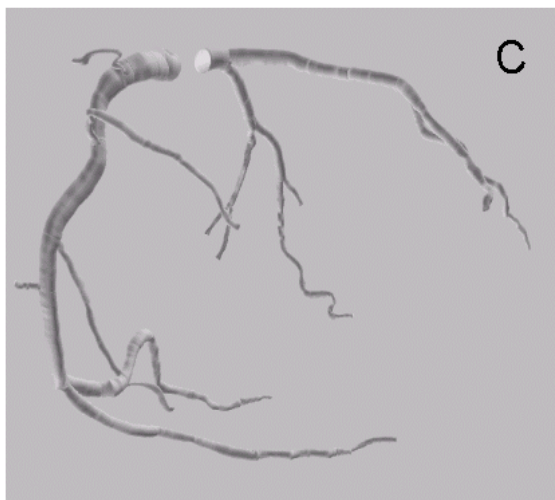
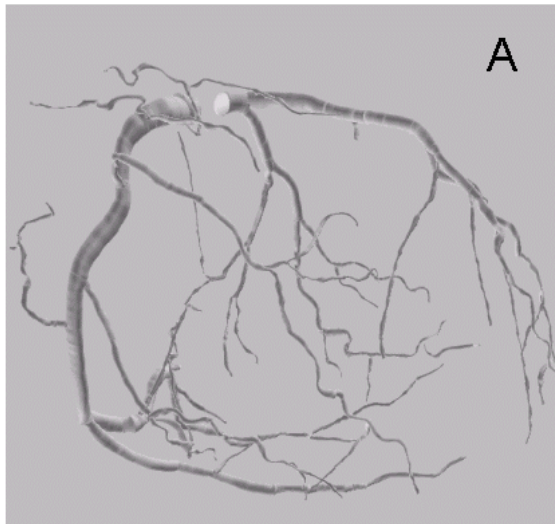


Abbildung 6: Dreidimensionale Rekonstruktion eines invasiven Koronarangiogramms mit einer Auflösung von 0,3 x 0,3 (A), 0,7 x 0,7 (B), 1,0 x 1,0 (C), und 1,4 x 1,4 (D) mm.

Bei der Koronardarstellung werden die Daten aus vielen Herzzyklen zusammengesetzt. Dadurch können zwei Bewegungsartefakte zu Bildunschärfen führen: Herzbewegung und Atmung. Die Herzbewegung kann durch EKG-Triggerung weitgehend minimiert werden. Dabei sind jedoch nur sehr kurze Messdauern akzeptabel, da die Herzbewegung schon bei Akquisitionszeiten von 100 ms zwischen 2,5 mm und 13 mm beträgt (Abbildung 7). Damit sind Akquisitionszeiten von ca. 50 ms / Herzschlag wünschenswert, um die zeitliche Verschmierung (blurring) auf ein adäquates Maß zu reduzieren.

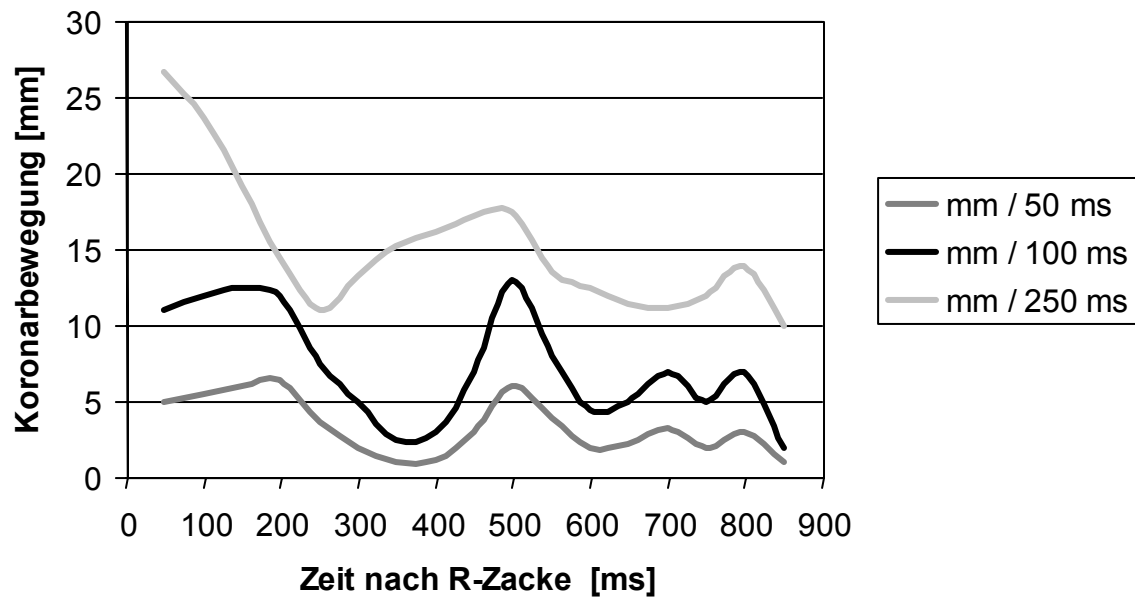


Abbildung 7: Bewegung der rechten Koronararterie während eines Intervalls von 50, 100 und 250 ms über das RR-Intervall. Bei einer Akquisitionsdauer von 50 ms ist mit einer Verschmierung von mindestens 1 mm zu rechnen, bei einer Dauer von 250 ms von über 10 mm.

Die oben genannten Bedingungen lassen sich mit herkömmlichen Turbo-Gradienten-Echo Techniken während eines Atemstopps von maximal 20 Sekunden nicht erfüllen. Deshalb wendeten wir für die Unterdrückung von Artefakten durch die Atembewegung Navigator-Techniken an. Bei diesen Techniken wird die Höhe des Zwerchfells vor der Datenakquisition bestimmt und nur Messungen innerhalb eines einstellbaren Toleranzbereiches (= gating window) akzeptiert. Im Laufe des Projektes wurden die Navigator-Techniken in mehreren Aspekten erweitert und optimiert. So wurde eine zusätzliche Korrektur für Abweichungen von der optimalen Zwerchfellposition eingeführt (real-time correction) (33), die für verschiedene Herzabschnitte (Apex, Basis) optimiert wurde (34) [**Originalarbeit 7**]. Damit ist es möglich auch bei normaler Atmung kleine Strukturen hochaufgelöst darzustellen. Die Akquisition der Daten als dreidimensionaler Satz erlaubt eine deutliche Verbesserung des Signal zu Rausch Verhältnisses und damit eine mögliche Verbesserung der räumlichen Auflösung auf zur Zeit ca. 0.7 mm x 0.9 mm bei einer Schichtdicke von 1.5 mm (35). Durch selektive Unterdrückung des Signals von umliegendem Gewebe (Fettunterdrückung, T2-Präparation (35)) konnte ebenfalls eine Verbesserung des Kontrast zu Rausch Verhältnisses erreicht werden. Diese Technik wurde im Rahmen unserer Forschungsarbeiten 2001 als Multicenterstudie überprüft (36) [**Originalarbeit 8**]. Während mit dieser Technik eine gute Sensitivität bei der Erkennung signifikanter Koronarstenosen gezeigt werden konnte (93%) war die Spezifität mit 42% jedoch unzureichend. Dies lässt sich insbesondere auf das noch zu niedrige Signal- und Kontrast-zu-Rausch Verhältnis zurückführen. Um die nichtinvasive Koronarangiographie mit der MRT als klinisch wertvolle Methode einzusetzen sind hier noch Weiterentwicklungen erforderlich, die u.a. durch eine weitere Optimierung der Sequenzen, andererseits durch die Anwendung intravaskulärer Kontrastmittel erreicht werden können (37)

Bei der Navigator-Technik kann die verschieden große Sensibilität verschiedener k-Raum Linien für Bewegungsartefakte genutzt werden. Da die peripheren k-Raum Linien eine geringere Sensibilität für Bewegung haben als zentrale, kann für die peripheren k-Raum Linien eine größere Abweichung von der optimalen

Zwerchfellposition akzeptiert werden, als für die zentralen. Diese Technik wird motion adapted gating genannt (38).

Eine weitere Optimierung der Technik gelang durch die Darstellung von zwei Volumina in einer Messung. Während klassischerweise jeden Herzschlag ein Teil eines Volumendatensatzes akquiriert wird, ist mit der neuen Technik (Double Stack) die Akquisition eines Teils von zwei Volumendatensätzen kurz hintereinander möglich (Abbildung 8 und 9) (39) [Originalarbeit 9].

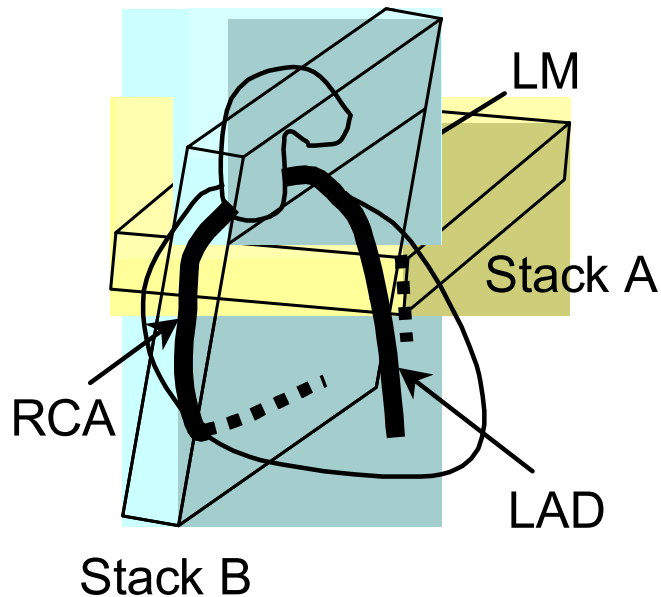


Abbildung 8: Multistack Imaging Die 2 Volumina können knapp zeitlich versetzt im gleichen Herzschlag aufgenommen werden. Damit ist eine Darstellung der linken und rechten Koronararterie innerhalb einer Messung möglich.

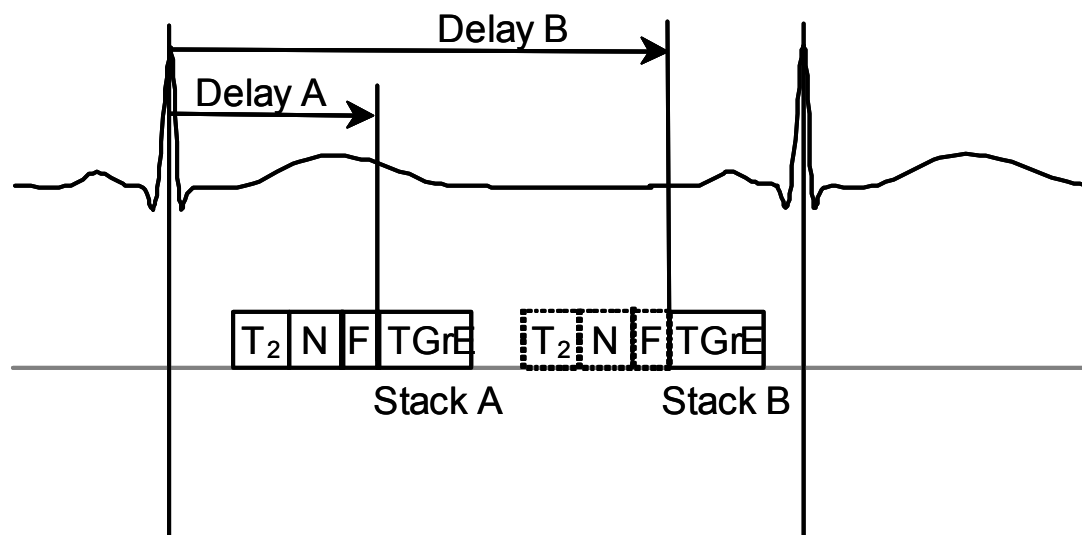


Abbildung 9: Zeitschema zur Akquisition zweier Koronarvolumina in einem Herzschlag. (T2 = T2-Suppressionsvorpuls; N = Navigator; F = Fettsuppression; TGrE = Turbo-Gradientenecho).

Die Möglichkeiten der neuen, intravaskulären Kontrastmittel, die sich zur Zeit in der klinischen Erprobung befinden werden von unserer Arbeitsgruppe systematisch evaluiert. Diese Kontrastmittel kontrastieren über mehrere Stunden das Blut und

diffundieren nicht wie bisherige (extrazelluläre) Kontrastmittel in das umgebende Gewebe (blood pool agents). Damit ist erstmalig eine kontrastmittelverstärkte Messung über mehrere Minuten möglich, wodurch bei gleichbleibender räumlicher Auflösung das Kontrast zu Rausch Verhältnis und Signal zu Rausch Verhältnis verbessert werden kann (40-42). Da bisher hauptsächlich Machbarkeitsstudien (Phase I und II) durchgeführt wurden, ist die diagnostische Genauigkeit, die mit diesen Kontrastmitteln erreicht werden kann noch nicht bekannt. Vorläufige Ergebnisse einer multizentrischen Studie ergaben aber eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit gegenüber der Literatur (43).

5. Koronarfluss

Mit Hilfe von Doppler Flussdrähten kann die funktionelle Bedeutung einer Gefäßverengung invasiv durch die Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit innerhalb des Gefäßes, sowie die Reaktionsfähigkeit auf Belastung ermittelt werden. Mit der Magnetresonanztomographie ist prinzipiell eine nicht invasive Messung der Blutflussgeschwindigkeiten im Gefäß möglich. Für eine diagnostische Bestimmung des Koronarflusses gelten zunächst die gleichen Bedingungen wie für die anatomische Darstellung der Gefäße. Zur Erfassung des periodischen Flusses muss jedoch auch die zeitliche Auflösung ausreichend sein, weitere Fehler können unter anderem durch Planungsfehler, suboptimale Sequenzparameter oder Partialvolumen Effekte induziert werden (Tabelle Flussfehler) (44).. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Messungen mit einem pulsatilen Flussphantom im Vergleich zu ausgemesserten Absolutwerten und Doppler-Flussmessungen durchgeführt. Dabei konnte die Sequenz optimiert und der Fehler von max. 18% auf ca. 2% reduziert werden. Die Anwendung von Navigatormessungen zur Korrektur der Zwerchfellbewegung und die Durchführung der Messungen bei freier Atmung und nicht während eines Atemstopps führten zu einer besseren räumlichen und zeitlichen Auflösung und der für die oben genannten Optimierungsschritte notwendigen Flexibilität. In einer Pilotstudie in Patienten mit Vergleich zu intrakoronaren Dopplerflussmessungen konnte die Verbesserung der Methode gezeigt werden (45) [**Originalarbeit 10**].

Mit diesen Techniken ist es möglich, Flussgeschwindigkeiten und Flussreserven auch distal von Koronarstents zu erfassen (46) [**Originalarbeit 11**]. Dies ist insbesondere deshalb wichtig, als Koronarstents das Magnetfeld so abschirmen und Artefakte verursachen, dass innerhalb des Stents kein Signal erhalten werden kann. Dies macht die anatomische Darstellung des Lumens zur Erfassung einer Restenose für die Magnetresonanztomographie unmöglich. Wir konnten jedoch zeigen, dass dabei nicht mit einer Dislokation des Stents durch das Magnetfeld oder einer Erwärmung durch die Gradientenschaltungen zu rechnen ist (47).

6. Originalarbeiten

6.1. Stressuntersuchungen

- Originalarbeit 1. Echtzeitmessungen zur Darstellung der linksventrikulären Funktion
- Originalarbeit 2. Vergleich von Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie mit Dobutamin-Stress-Echokardiographie und invasiver Angiographie
- Originalarbeit 3. Einfluss der Bildqualität auf die Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie und Dobutamin-Stress-Echokardiographie
- Originalarbeit 4. Konsensusmeinung zur Stress-Magnetresonanztomographie

6.2. Myokardperfusion

- Originalarbeit 5. Pilotstudie zur Bestimmung eines Index der Perfusionsreserve
- Originalarbeit 6. Parameter bei der Perfusionsanalyse

6.3. Koronardarstellung

- Originalarbeit 7. Optimierung der Navigatortechnik für die Koronarabbildung
- Originalarbeit 8. Multicenterstudie zur diagnostischen Genauigkeit der Magnetresonanzkoronarangiographie
- Originalarbeit 9. Double Stack Technik zur Messzeitverkürzung

6.4. Koronarfluss

- Originalarbeit 10. Optimierung von Koronarflussmessungen mit der Navigatortechnik
- Originalarbeit 11. Flussmessungen nach Stentimplantation

7. Zusammenfassung

Die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Studien führen zu einer Erweiterung der Indikationen der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie bei der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung.

Die Methoden zur schnellen Erfassung der Myokardbewegung bis hin zu Echtzeittechniken, zur Beurteilung der ersten Kreislaufpassage eines Kontrastmittelbolus zur Bestimmung der Myokardperfusion, zur exakten Quantifizierung von hibernating Myokard und zur Unterdrückung von Atemartefakten bei der Darstellung der Koronararterien oder der Messung des Koronarflusses wurden optimiert und in klinischen Studien evaluiert.

Dabei konnte gezeigt werden, dass die Magnetresonanztomographie der Echokardiographie bei Dobutamin-Stress-Untersuchungen zur Erkennung einer koronaren Herzerkrankung signifikant überlegen ist, was sich insbesondere durch die bessere Bildqualität erklärt. Dabei kann zur Überwachung der Patienten während der Stressuntersuchung auf Echtzeitverfahren zurückgegriffen werden, die sowohl für eine quantitative Analyse der linksventrikulären Funktion, als auch für die Erkennung von stressinduzierten Wandbewegungsstörungen geeignet ist.

Für die Beurteilung der Myokardperfusion kann die Methode in der klinischen Routine eingesetzt werden und ist mit herkömmlichen Techniken wie SPECT oder PET zumindest vergleichbar. Dabei ist insbesondere die Analyse der Einwaschgeschwindigkeit eines Kontrastmittelbolus in Ruhe und unter Vasodilatation geeignet, ischämische und normal perfundierte Myokardabschnitten zu differenzieren.

Für die Abbildung der Koronararterien haben sich insbesondere Navigatorotechniken als sinnvoll erwiesen. Dabei kann die Anwendung optimierter Korrekturverfahren der Zwerchfellposition zu einer Verringerung von ateminduzierten Bewegungsartefakten führen.

Mit Hilfe diese Navigatorotechnik können auch Koronarflussmessungen optimiert und ihre Genauigkeit im Vergleich zur intravaskulären Doppler-Sonographie durch Verbesserung der räumlichen und zeitlichen Auflösung gesteigert werden. Die Bestimmung des Koronarflusses nach Stentimplantation ist prinzipiell möglich und erlaubt die Beurteilung von Restenosen.

Damit steht die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie an der Schwelle zum breiten Einsatz in der klinischen Routine. Das derzeitige Indikationsspektrum ist schon jetzt für eine integrative und genaue Untersuchung geeignet und kann in den nächsten Jahren durch weitere Aspekte (z.B. Darstellung von Gefäßplaques, Anwendung spezifischer Kontrastmittel) noch erweitert werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Sutton AJ, Abrams KR. Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. *Stat Methods Med Res* 2001;10(4):277-303.
2. Bruckenberg E. Herzbericht 2000: Medizinische Hochschule Hannover; 2001.
3. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999;99(6):763-70.
4. Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Buchi M, Knusel PR, et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation* 2001;103(18):2230-5.
5. Sensky PR, Jivan A, Hudson NM, Keal RP, Morgan B, Tranter JL, et al. Coronary artery disease: combined stress MR imaging protocol-one-stop evaluation of myocardial perfusion and function. *Radiology* 2000;215(2):608-14.
6. Wahl A, Roethemeyer S, Paetsch I, Huehns S, Fleck E, Nagel E. Simultaneous assessment of wall motion and myocardial perfusion during high dose dobutamine stress MRI improves diagnosis of ischemia in patients with known coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2002;4:136-137 (abstract).
7. Thiele H, Nagel E, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Kouwenhoven M, et al. Functional cardiac MR imaging with steady-state free precession (SSFP) significantly improves endocardial border delineation without contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 2001;14(4):362-7.
8. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2(5):358-67.
9. Picano E, Mathias WJ, Pingitore A, Bigi R, Prevaliti M. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicentre study. *Echo Dobutamine International Cooperative Study Group. Lancet* 1994;344(8931):1190-2.
10. Frahm J, Haase A, Matthaei D. Rapid NMR imaging of dynamic processes using the FLASH technique. *Magn Reson Med* 1986;3(2):321-7.
11. Crelier GR, Fischer SE, Kunz P, Arm E, Boesiger P. Real-time image reconstruction system for interventional magnetic resonance surgery. *Technol Health Care* 1994;2(4):267-73.
12. Bornstedt A, Nagel E, Schalla S, Schnackenburg B, Klein C, Fleck E. Multi-slice dynamic imaging: complete functional cardiac MR examination within 15 seconds. *J Magn Reson Imaging* 2001;14(3):300-5.
13. Nagel E, Schneider U, Schalla S, Ibrahim T, Schnackenburg B, Bornstedt A, et al. Magnetic resonance real-time imaging for the evaluation of left ventricular function. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000;2(1):7-14.
14. Schalla S, Nagel E, Klein C, Paetsch I, Lehmkuhl H, Bornstedt A, et al. Real-time magnetic resonance image acquisition during high-dose dobutamine stress for the detection of left ventricular wall-motion abnormalities in patients with known coronary artery disease. *Radiology* 2002;(in press).
15. Nagel E, Lehmkuhl HB, Klein C, Schneider U, Frantz E, Ellmer A, et al. [Influence of image quality on the diagnostic accuracy of dobutamine stress magnetic resonance imaging in comparison with dobutamine stress echocardiography for the noninvasive detection of myocardial ischemia]. *Z Kardiol* 1999;88(9):622-30.
16. Nagel E, Lorenz C, Baer F, Hundley WG, Wilke N, Neubauer S, et al. Stress cardiovascular magnetic resonance: consensus panel report. *J Cardiovasc Magn Reson* 2001;3(3):267-81.
17. Föll D, Kaluza A, Bornstedt B, Lühinger R, Wahl A, Nagel E. Myokardiales Tagging bei ischämischer Herzerkrankung unter hochdosierter Dobutamingabe. In: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie; 2002; Mannheim; 2002.*
18. Nagel E, al-Saadi N, Fleck E. Cardiovascular magnetic resonance: myocardial perfusion. *Herz* 2000;25(4):409-16.
19. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, et al. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2000;101(12):1379-83.
20. Wilke N, M. J-H, Stillman AE, Kroll K, Tsekos N, Merkle H, et al. Concepts of myocardial perfusion imaging in magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 1994;10(4):249-86.
21. Keijer JT, van Rossum AC, van Eenige MJ, Karreman AJ, Hofman MB, Valk J, et al. Semiquantitation of regional myocardial blood flow in normal human subjects by first-pass magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 1995;130(4):893-901.
22. Fischer SE, Wickline SA, Lorenz CH. Multiple slice hybrid imaging sequence for myocardial perfusion measurement. In: *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine; 1996; New York; 1996. 682(abstract).*

23. Nagel E, Al-Saadi N, Foerster S, Paetsch I, Schalla S, Klein C, et al. Magnetic resonance myocardial perfusion reserve for the detection of coronary artery disease: experience in 139 patients. *J Cardiovasc Magn Reson* 1999;1:328-329 (abstract).
24. Nagel E, Paetsch I, Fleck E. Assessment of stress induced reduction of subendocardial ischemia in patients with coronary artery disease with magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001;105:(abstract).
25. Breeuwer M, Quist M, Spreuwers L, Paetsch I, Al-Saadi N, Nagel E. Toward automatic quantitative analysis of cardiac MR perfusion images. In: *CARS*; 2001; Berlin; 2001.
26. Eichstaedt HW, Felix R, Dougherty FC, Langer M, Rutsch W, Schmutzler H. Magnetic resonance imaging (MRI) in different stages of myocardial infarction using the contrast agent gadolinium-DTPA. *Clin Cardiol* 1986;9(11):527-35.
27. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(8):765-72.
28. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343(20):1445-53.
29. Paetsch I, Wahl A, Gollesch A, Hettwer S, Fleck E, Nagel E. MRI predicts remodeling in patients with acute revascularized myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson* 2002;4(1):23 (abstract).
30. Grebe O, Paetsch I, Herkommer B, Schnackenburg B, Hombach V, Nagel E. Optimierte Infarktabbildung mit Magnetresonanztomographie. In: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie*; 2002; Mannheim; 2002.
31. Manning WJ, Li W, Edelman RR. A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography. *N Engl J Med* 1993;328(12):828-32.
32. Botnar RM, Stuber M, Kissinger KV, Manning WJ. Free-breathing 3D coronary MRA: the impact of "isotropic" image resolution. *J Magn Reson Imaging* 2000;11(4):389-93.
33. Wang Y, Johnston DL, Riederer SJ, Ehman RL. Adaptive motion correction for real-time navigator gated coronary MR angiography. In: *Proceedings of the ISMRM*; 1996; New York; 1996. 175(abstract).
34. Nagel E, Bornstedt A, Schnackenburg B, Hug J, Oswald H, Fleck E. Optimization of realtime adaptive navigator correction for 3D magnetic resonance coronary angiography. *Magn Reson Med* 1999;42(2):408-11.
35. Botnar RM, Stuber M, Danias PG, Kissinger KV, Manning WJ. Improved coronary artery definition with T2-weighted, free-breathing, three-dimensional coronary MRA. *Circulation* 1999;99(24):3139-48.
36. Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E, et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med* 2001;345(26):1863-9.
37. Nagel E. Magnetic resonance imaging of coronary artery occlusions with the navigator technique - comment. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001;18:213-215.
38. Weiger M, Bornert P, Proksa R, Schaffter T, Haase A. Motion-adapted gating based on k-space weighting for reduction of respiratory motion artifacts. *Magn Reson Med* 1997;38(2):322-33.
39. Manke D, Boernert P, Nehrke K, Nagel E, Doessel O. Accelerated coronary MRA by simultaneous acquisition of multiple 3D stacks. *J Magn Reson Imaging* 2001;14(4):478-83.
40. Klein C, Nagel E, Schnackenburg B, Bornstedt A, Schalla S, Hoffmann V, et al. The intravascular contrast agent Clariscan (NC 100150 injection) for 3D MR coronary angiography in patients with coronary artery disease. *Magma* 2000;11(1-2):65-7.
41. Paetsch I, Huber M, Stuber M, Cavagna F, Schnackenburg B, Bornstedt A, et al. 3-dimensionale MR-Koronarangiographie (3D-MR-Koro) mit gadoliniumhaltigen intravaskulären Kontrastmittel: Phase I Studie mit B22956. In: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie*; 2002; Mannheim; 2002.
42. Nagel E, Herborn C, Paetsch I, Klein C, Hunold P, Barkhausen J. MR Koronarangiographie mit dem intravaskulären Kontrastmittel Gadomer 17: Ergebnisse einer bizentrischen Phase Ia Studie. In: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie*; 2002; Mannheim; 2002. (abstract).
43. Nagel E, Klein C, Paetsch I, Meuer K, NC205-MC-participants. Ergebnisse der prospektiven internationalen Phase II Multicenterstudie zur magnetresonanztomographischen Darstellung der Koronararterien zur Erkennung von Koronararterienstenosen mit CLARISCAN. In: *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie*; 2002; Mannheim; 2002. (abstract).
44. Hofman MB, Visser FC, van Rossum AC, Vink QM, Sprenger M, Westerhof N. In vivo validation of magnetic resonance blood volume flow measurements with limited spatial resolution in small vessels. *Magn Reson Med* 1995;33(6):778-84.
45. Nagel E, Bornstedt A, Hug J, Schnackenburg B, Wellnhofer E, Fleck E. Noninvasive determination of coronary blood flow velocity with magnetic resonance imaging: comparison of breath-hold and navigator techniques with intravascular ultrasound. *Magn Reson Med* 1999;41(3):544-9.
46. Nagel E, Hug J, Bunger S, Bornstedt A, Schnackenburg B, Wellnhofer E, et al. Coronary flow measurements for evaluation of patients after stent implantation. *Magma* 1998;6(2-3):184-5.
47. Hug J, Nagel E, Bornstedt A, Schnackenburg B, Oswald H, Fleck E. Coronary arterial stents: safety and artifacts during MR imaging. *Radiology* 2000;216(3):781-7.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,

weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;

die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,

der Bewerberin oder dem Bewerber die geltende Habilitationsordnung bekannt ist,

.....
Datum

.....
Unterschrift