

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin  
Klinik für Innere Medizin/Kardiologie  
Direktor: Prof. Dr. Eckart Fleck

## **Habilitationsschrift**

### **Frühzeitige Erfassung atherosklerotischer Gefäßveränderungen und deren prognostische Bedeutung**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. Sebastian Ulrich Kelle**  
geboren am 21.06.1975 in Nordhausen

**Eingereicht: Januar 2012**

**Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich**

- 1. Gutachter: Prof. Dr. med. Matthias Gutberlet (Leipzig)**
- 2. Gutachter: Prof. Dr. med. Nikolaus Marx (Aachen)**

**Öffentlich wissenschaftlicher Vortrag: 21.05.2012**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen</b>	<b>3</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>4</b>
<b>2. Eigene Arbeiten</b>	
2.1 Prognostic Value of Myocardial Infarct Size and Contractile Reserve using Magnetic Resonance Imaging.	<b>6</b>
2.2 Long-term prognostic value of dobutamine stress CMR.	<b>8</b>
2.3 Dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance at 3 Tesla.	<b>10</b>
2.4 Potential intrinsic error of non-invasive coronary angiography.	<b>12</b>
2.5 Whole Heart Coronary Magnetic Resonance Angiography with Vasovist <sup>TM</sup> (Gadofosveset; MS-325).	<b>14</b>
2.6 Coronary artery distensibility assessed by 3.0 Tesla coronary magnetic resonance imaging in subjects with and without coronary artery disease.	<b>15</b>
2.7 Gadolinium Enhanced MR Coronary Vessel Wall Imaging at 3.0 Tesla.	<b>17</b>
<b>3. Diskussion</b>	<b>18</b>
3.1 Prognostische Bedeutung funktioneller MRT-Untersuchungen	<b>18</b>
3.2 Koronare Magnetresonanzangiographie	<b>20</b>
3.3 Darstellung der koronararteriellen Gefäßwand	<b>23</b>
3.4 Funktionelle Messungen der koronararteriellen Gefäßwand	<b>25</b>
<b>4. Zusammenfassung</b>	<b>27</b>
<b>5. Referenzen</b>	<b>28</b>
<b>6. Danksagung</b>	<b>32</b>
<b>7. Erklärung</b>	<b>33</b>

## Abkürzungen

ACVB	=	Aorto-coronarer-Venen-Bypass
AHA	=	American Heart Association
D1	=	erster Diagonalast
D2	=	zweiter Diagonalast
DSMR	=	Dobutamin-Stress-MRT
IVUS	=	Intravaskulärer Ultraschall
KHE	=	koronare Herzerkrankung
LGE	=	late gadolinium enhancement
LV	=	linker Ventrikel
M1	=	erster Marginalast
M2	=	zweiter Marginalast
MRCA	=	Magnetresonanz-Koronarangiographie
MRT	=	Magnetresonanztomographie
MSCT	=	Multi-Slice-Computer-Tomographie
PTCA	=	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
RCA	=	rechte Koronararterie
RCX	=	Ramus circumflexus
RIVA	=	Ramus interventricularis anterior
SSFP	=	steady-state free precession
WBS	=	Wandbewegungsstörungen

## 1. Einleitung

Die koronare Herzerkrankung (KHE) bleibt trotz der Einführung vieler erfolgreicher Primär - und Sekundärpräventionsstrategien der häufigste Grund für vorzeitigen Tod und Invalidität in den westlichen Industriestaaten (1). Die Entwicklung einer KHE und deren Progression bis hin zu einem kardiovaskulären Ereignis wie kardialer Tod oder Myokardinfarkt ist ein komplexer Prozess, welcher mit den derzeit verfügbaren klinischen Untersuchungen im individuellen Patienten nicht vorhersagbar ist.

In der klinischen Routine werden derzeit verschiedene nicht-invasive Untersuchungen zur Erfassung einer KHE durchgeführt, die im Wesentlichen dem Nachweis durchblutungsbedingter Funktionsstörungen dienen: Ergometrie, Stress-Echokardiographie, nuklearmedizinische Perfusionsuntersuchungen, kardiale Stress-Magnetresonanztomographie (MRT) sowie Multi-Slice-Computer-Tomographie (MSCT) (2). Zur definitiven Klärung stellt die invasive Koronarangiographie aktuell den Referenzstandard für die Erfassung signifikanter (>50% Durchmesserreduktion) koronarer Stenosen dar. Allerdings können über die Morphologie der Koronararterienwände mit dieser Methode keine Aussagen getroffen werden. Des Weiteren ist die invasive Koronarangiographie mit potentiellen Nachteilen verbunden: Kosten, der Notwendigkeit der Gabe von iodhaltigem Kontrastmittel, Röntgenstrahlung sowie möglichen Komplikationen (3). In den letzten Jahren hat sich die Anzahl an diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen weltweit signifikant erhöht. Je nach Zentrum wird derzeit bei jeder zweiten Herzkatheteruntersuchung eine Intervention durchgeführt oder die Patienten einer operativen Revaskularisierung zugeführt (4). Der Bedarf an diagnostisch eindeutigen Aussagen ist anscheinend größer, als die herkömmlichen nicht-invasiven Untersuchungsverfahren zu erfüllen vermögen.

Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer kombinierten Erfassung von Koronararterienstenosen und deren funktioneller Bedeutung als auch der Plaqueanatomie durch ein nicht-invasives Verfahren, um eine KHE nicht erst in einem fortgeschrittenen, sondern möglichst schon im Frühstadium zu erfassen (2).

In der Frühphase der Plaqueentstehung kommt es zu einem Wachstum atherosklerotischer Veränderungen nach außen („positives remodeling“), ohne eine relevante Einengung des Gefäßlumens (Glagov-Effekt) (5). Das Risiko eines kardialen Ereignisses ist jedoch mehr vom Aufbau des Plaque als der

Lumeneinengung abhängig (6). Etwa ein Drittel aller Myokardinfarkte kommt durch die Ruptur eines nicht-stenotischen Plaque (< 50% Diameterreduktion) zustande.

Eine aktuelle prospektive Studie, die sich auf Daten stützte, die mittels invasiver Koronarangiographie sowie intravaskulärem Ultraschall (IVUS) erfasst wurden, identifizierte nur einige wenige anatomische Prädiktoren für eine Progression der KHE. Da diese jedoch nicht spezifisch waren, schlussfolgerten die Autoren, dass anatomische Prädiktoren allein nicht ausreichen, um vorherzusagen, welche atheromatösen Veränderungen der Koronararterien eine Progression zeigen werden (7). Ein eher physiologischer Ansatz zur Erfassung des Risikos eines kardialen Ereignisses ist daher notwendig.

Hierfür bietet insbesondere die kardiovaskuläre MRT als mittlerweile klinisch etabliertem Verfahren die Möglichkeit, morphologische Veränderungen sowie funktionelle Messungen der Myokarddurchblutung in Ruhe und unter pharmakologischer Belastung (Dobutamin) ohne Anwendung ionisierender Strahlung mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit durchzuführen. Dies zeigt sich auch in den gestiegenen Indikationen zur Anwendung der kardialen MRT (8). Allerdings bestanden bisher nur limitierte Aussagen hinsichtlich der prognostischen Aussagemöglichkeit der Dobutamin-Stress-MR-Untersuchung (DSMR) und deren Anwendung in der klinischen Routine.

Die Erfassung einer kardialen Ischämie bzw. des Auftretens von kardialen Ereignissen stellt immer schon ein fortgeschrittenes Stadium der KHE dar. Wichtig ist es daher, schon frühzeitige, lokale Veränderungen an den Koronararterien nicht-invasiv zu identifizieren.

Die Anwendung der kardialen MRT zur Erfassung früher atherosklerotischer Gefäßveränderungen und deren prognostischer Wertigkeit sind der Gegenstand dieser Habilitationsschrift.

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1.

**Kelle, S.**, Roes, S.D., Klein, C., Kokocinski, T., de Roos, A., Fleck, E., Bax, J.J., Nagel, E.

Prognostic Value of Myocardial Infarct Size and Contractile Reserve using Magnetic Resonance Imaging.

Journal of the American College of Cardiology 2009;54(19):1770-7.

Die Darstellung akuter und chronischer Infarkte mit Hilfe des late gadolinium enhancement (LGE) mittels kardialer MRT zeigt ausgezeichnete Ergebnisse zur Vitalitätsdiagnostik und stellt ein etabliertes Verfahren in der kardialen Diagnostik dar. In einer ersten Studie konnten wir bereits den prädiktiven Wert der Infarktgröße für die Vorhersage kardialer Ereignisse bei Patienten mit abgelaufenen Myokardinfarkten zeigen (9). Des Weiteren erlaubt eine Wandbewegungsanalyse von in Ruhe in der Bewegung eingeschränkter Wandabschnitte unter „low-dose“ Dobutamin, die verlässliche Vorhersage einer Verbesserung der Funktion nach einer Revaskularisation (10).

Ziel unserer Untersuchung war die Erfassung des prädiktiven Wertes der myokardialen Infarktgröße mit LGE im MRT im Vergleich zur Bestimmung der kontraktiven Reserve unter niedrig dosiertem DSMR. Die Untersuchung wurde bei Patienten mit abgelaufenen Myokardinfarkten, die aktuell medikamentös behandelt wurden, durchgeführt. In dieser Patientengruppe lagen bisher keine Informationen zur prognostischen Wertigkeit der Methoden im Langzeit Follow-up vor.

Insgesamt wurden 177 Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung und Nachweis von Narbengewebe mittels LGE im MRT eingeschlossen. Funktionelle linksventrikuläre Parameter in Ruhe sowie unter niedrig dosierter Dobutamin-Belastung wurden erfasst und eine quantitative Bewertung regionaler Wandbewegungsstörungen (WBS) anhand eines Score-Systems durchgeführt. Bei insgesamt 11 Patienten (6,2%) wurde ein kardiales Ereignis (myokardialer Tod oder Myokardinfarkt) während einer durchschnittlichen Nachverfolgungszeit von 20,3 Monaten dokumentiert. Die Infarktgröße stellte einen stärkeren Prädiktor für das Auftreten eines kardialen Ereignisses dar, als funktionelle Parameter wie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion sowie LV-Volumina in Ruhe sowie unter niedrig dosierter Dobutaminbelastung. Die Infarktgröße wurde genutzt, um anhand des Medians der infarzierten Segmente die Patienten in Niedrig- (<6 myokardiale

Segmente infarziert) und Hochrisiko-Patienten (>6 myokardiale Segmente infarziert) einzuteilen. In der Untergruppe von Patienten mit hohem Risiko stellte die Transmuralität eines Infarktes keinen Prädiktor für das Auftreten eines kardialen Ereignisses dar. Das Vorhandensein einer kontraktiven Reserve unter Dobutamin-Belastung war jedoch mit einem signifikant höheren Auftreten von kardialen Ereignissen (12,7%) im Vergleich zu keiner Änderung des Wandbewegungsscores (6,7%) verknüpft ( $p = 0,008$ ).

Von den Ergebnissen unserer Studie ausgehend, ergeben sich für die klinische Anwendung bei Patienten mit nicht-akuten Myokardinfarkten folgende Konsequenzen: die mittels LGE erfasste Infarktgröße scheint entscheidender für das Auftreten eines kardialen Ereignisses zu sein als die Erfassung der kontraktiven Reserve. Bei Patienten mit großen Infarkten (>6 myokardiale Segmente infarziert) erscheint der Nachweis einer kontraktiven Reserve wichtiger als die Transmuralität eines Infarktes für das Auftreten von kardialen Ereignissen zu sein.

Zum Zeitpunkt der Studie fehlten jedoch Daten, die die prognostische Wertigkeit des LGE sowie Hoch-Dosis DSMR vergleichend und in ausreichend großen Patientenkollektiven untersuchten. Aufgrund der hohen Anzahl von Hoch-Dosis-DSMR an unserer Klinik war es möglich diese Fragestellung zu untersuchen (siehe 2.2).

## 2.2.

**Kelle, S.**, Chiribiri, A., Vierecke, J., Egnell, C., Hamdan, A., Jahnke, C., Paetsch, I., Wellnhofer, E., Fleck, E., Klein, C., Gebker, R.  
Long-term prognostic value of dobutamine stress CMR.  
JACC Cardiovascular Imaging. 2011;4(2):161-72.

In frühen Studien konnte gezeigt werden, dass die diagnostische Genauigkeit der DSMR für die Erkennung von Wandbewegungsstörungen (WBS) unter „high-dose“ Dobutaminbelastung der Echokardiographie insbesondere bei Patienten mit suboptimaler echokardiographischer Bildqualität deutlich überlegen ist (11,12). Daher kann die DSMR als Screeningverfahren bei Patienten mit dem Verdacht auf Vorliegen einer KHE, zum Beispiel WBS in Ruhe, oder nach bereits erfolgter Revaskularisation oder Myokardinfarkt eingesetzt werden (13). Bisher gab es jedoch nur wenige Studien zur prognostischen Aussagekraft der Methode. Des Weiteren waren diese eingeschränkt aufgrund geringer Patientenzahlen, Anzahl berichteter kardialer Ereignisse sowie limitierter Nachverfolgungszeit (14-16).

Zur Planung einer ausreichend großen Studie hatten wir in einer kleinen Vorstudie an 123 selektierten Patienten mit dem Verdacht auf Vorliegen einer KHE den hohen prognostischen Wert eines negativen DSMR und die Implementierung in die klinische Routine zeigen können (16). Aus den Erfahrungen dieser Vorstudie (16) sowie der vorangegangenen Studie (siehe 2.1), welche den prognostischen Wert der myokardialen Infarktgröße mit LGE im MRT im Vergleich zur Bestimmung der kontraktiven Reserve unter niedrig dosiertem DSMR untersuchte (17), erfolgte die Planung dieser Studie.

Ziel unserer Untersuchung war die Erfassung der prognostischen Wertigkeit der Hochdosis-DSMR hinsichtlich des Auftretens kardialer Ereignisse bei Patienten mit unbekanntem Koronarstatus sowie bekannter koronarer Herzerkrankung in einem ausreichend großen Patientenkollektiv sowie langer Nachverfolgungszeit.

Klinische sowie DSMR-Parameter wurden bei 1463 Patienten erfasst. Die Patienten wurden an einem klinischen 1,5 T Philips Scanner mit Hilfe eines standardisierten Protokolls zwischen den Jahren 2000 bis 2004 untersucht. Bei insgesamt 94 Patienten konnte keine Nachverfolgung durchgeführt werden. Die übrigen 1369 Patienten wurden im Mittel  $44 \pm 24$  Monate nachverfolgt. Bei allen Patienten wurde das Vorliegen von WBS in Ruhe sowie das Auftreten belastungsinduzierter WBS (Ischämie) erfasst. Kardiale Ereignisse, definiert durch

das Auftreten eines kardialen Todes oder Myokardinfarktes sowie die Durchführung einer Revaskularisation [Perkutane transluminale coronare Angioplastie (PTCA) oder Aorto-coronarer-Venen-Bypass-Operation (ACVB)] wurden dokumentiert. Des Weiteren wurde bei allen Patienten das Auftreten kardialer Ereignisse in Abhängigkeit der Durchführung einer medikamentös-konservativen Therapie oder Revaskularisation erfasst.

In der Multivariaten Analyse stellte sich das Vorliegen einer belastungsinduzierten WBS in der DSMR als stärkster Prädiktor für das Auftreten eines kardialen Ereignisses dar. Die Hazard ratio für ein kardiales Ereignis betrug 3,3 bei einem 95% Konfidenzintervall von 1,8 bis 5,9 ( $p < 0.001$ ). Der Nachweis einer normalen Wandbewegung unter Hochdosis-DSMR zeigte eine sehr gute Prognose mit einem 6-Jahres-Ereignis-freiem Überleben von 96,8%. Patienten mit einem unauffälligem DSMR, die medikamentös-konservativ behandelt wurden oder einer frühen Revaskularisation zugeführt wurden, zeigten ähnliche Ereignisraten (3,1% vs. 3,2%,  $p = 0,964$ ). Patienten, die aufgrund einer in der DSMR nachgewiesenen WBS unter Belastung einer Revaskularisation zugeführt wurden, profitierten von einer verbesserten Prognose. Diese Patienten zeigten eine tendenziell niedrigere Ereignisrate (5,4%) verglichen mit Patienten, die trotz positivem Ischämietest medikamentös-konservativ behandelt wurden (8,0%) ( $p = 0,234$ ).

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass die DSMR in der Langzeit-Nachbeobachtung einen zusätzlichen Wert zur Vorhersage des Auftretens kardialer Ereignisse zeigt. Patienten ohne Nachweis einer belastungsinduzierten WBS zeigen eine deutlich erniedrigte Ereignisrate. Wurde aufgrund einer in der DSMR aufgetretenen Ischämie eine Revaskularisation innerhalb der ersten drei Monate durchgeführt, zeigten die betroffenen Patienten tendenziell niedrigere Ereignisraten verglichen zu Patienten mit allein konservativ-medikamentöser Therapie.

Das Auftreten eines kardialen Ereignisses bzw. einer belastungsinduzierbaren Ischämie stellt aber schon ein fortgeschrittenes Stadium der KHE dar. Für eine Erfassung früher atherosklerotischer Gefäßveränderungen ist jedoch ein ausreichend hohes Signal-Rausch-Verhältnis mit entsprechend hoher örtlicher und/oder zeitlicher Auflösung notwendig. Dies könnte einen Vorteil durch Nutzung hoher Feldstärken (3,0 Tesla) erbringen. Eine Durchführung der am 1,5 Tesla robust anwendbaren DSMR bei 3,0 Tesla war bisher nicht erfolgt. Daher erfolgte die Planung der Durchführung von Hoch-Dosis-DSMR bei 3.0 Tesla an unserer Klinik (siehe 2.3).

### 2.3.

**Kelle, S.**, Hamdan, A., Schnackenburg, B., Köhler, U., Klein, C., Nagel, E., Fleck, E.  
Dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance at 3 Tesla.  
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2008;10(1):44.

Die Erfassung induzierbarer WBS mit DSMR bei 1,5 Tesla ist ein etabliertes Verfahren zur Identifikation einer myokardialen Ischämie (11,12). Des Weiteren konnten wir in den vorangegangenen Studien (16) (siehe auch 2.1) den prognostischen Wert der DSMR bei Patienten mit dem Verdacht auf Vorliegen einer kardialen Ischämie zeigen. Es lagen allerdings noch keine Daten über die Anwendung bei höheren Feldstärken (3,0 Tesla) vor.

Ziel dieser Feasibility-Studie war es, prospektiv die klinische Anwendung und diagnostische Genauigkeit zur Erkennung hämodynamisch signifikanter Stenosen mit DSMR bei 3,0 Tesla bei Patienten mit Verdacht auf Vorliegen einer kardialen Ischämie zu evaluieren.

Insgesamt haben wir 35 Patienten (davon 6 Frauen), im Alter von  $60 \pm 12$  Jahren in unsere Studie eingeschlossen. Die DSMR-Untersuchungen wurden von Januar bis Mai 2007 durchgeführt. Diese erfolgten an einem klinischen 3,0 Tesla MR-Scanner (Achieva, Philips, Best, Niederlande) mit Hilfe einer Turbo-Gradienten-Echo Sequenz. Am 1,5 Tesla stellt zwar die Verwendung einer SSFP-Sequenz aktuell die Standardsequenz aufgrund ausgezeichneter Abgrenzung der Endokardkontur und damit verbundener höchstmöglicher diagnostischer Genauigkeit dar. Bei der zum Zeitpunkt der Studie jedoch vorliegenden Hardware war jedoch, basierend auf eigenen vorangegangenen Studien (18,19), eine Turbo-Gradienten-Echo Sequenz verwendet worden. Diese ist einerseits deutlich weniger anfällig für Artefakte, des Weiteren hatte sich insbesondere nach Gabe von Gadolinium eine gute Abgrenzbarkeit der Endokardkonturen zur Bestimmung regionaler WBS gezeigt. Folgende technische Parameter wurden verwendet: örtliche Auflösung:  $2 \times 2 \times 8$  mm, 30 Herzphasen, TR/TE = 4,5/2,6 ms, Flipwinkel  $15^\circ$ . Sowohl in Ruhe als auch unter standardisierter Hochdosis Dobutaminbelastung ( $10-40 \mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht/Minute für je 3 Minuten + Atropin zum Erreichen der Zielherzfrequenz) wurden je drei Kurz- und Längsachsen-Schnitte abgebildet. Vor Beginn der Ruhe-Cine-Aufnahmen wurden  $0.1 \text{ mmol}/\text{kg}/\text{Körpergewicht}$  Gd-DTPA (Magnevist<sup>®</sup>, Schering, Berlin, Deutschland) appliziert. Die DSMR-Untersuchung wurde beendet, wenn

belastungsinduzierte WBS auftraten, eine Verschlechterung vorhandener WBS beobachtet wurde, >85% der altersbedingten Herzfrequenzbelastung erreicht wurde oder pectanginöse Beschwerden auftraten. Beendet wurde das klinische Protokoll mit der Durchführung eines LGE zur Darstellung myokardialer Narben. Die Aufnahmen wurden von zwei geblindeten Untersuchern evaluiert. Als Referenz zur Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit diente die zeitnah durchgeführte invasive Koronarangiographie. Die Bildqualität sowie regionale WBS in Ruhe sowie unter maximaler pharmakologischer Belastung wurden mit Hilfe einer 4-Punkt-Skala dokumentiert.

Bei insgesamt 30 Patienten konnte eine komplette DSMR-Untersuchung durchgeführt werden, 3 Patienten mussten aufgrund von Trigger-Problemen unter Belastung von der Analyse ausgeschlossen werden. Einer invasiven Koronarangiographie unterzogen sich 22 Patienten, bei 68,2% dieser Patienten wurde eine signifikante Koronarstenose erfasst. Die patienten-basierte Sensitivität sowie Spezifität betrug 80,0% bzw. 85,7%, die diagnostische Genauigkeit 81,8%. Negativer und positiver prädiktiver Wert war 66,7% bzw. 92,3%. Die Interobserver-Variabilität zur Erfassung von Wandbewegungsstörungen war gut ( $\kappa=0,760$ ;  $p < 0,0001$ ). Die Cine-Aufnahmen zeigten sowohl in Ruhe als auch unter maximaler Belastung eine gute diagnostische Bildqualität (kleinster Durchschnittswert: 2,7;  $p = ns$ ).

Die initialen Ergebnisse der erstmalig von uns durchgeführten Hochdosis DSMR-Untersuchungen bei 3,0 Tesla zeigten, dass die Methode klinisch anwendbar ist. Des Weiteren konnte eine gute diagnostische Genauigkeit der DSMR bei 3,0 Tesla zur Erkennung hämodynamisch signifikanter Stenosen bei Patienten mit dem Verdacht auf Vorliegen einer kardialen Ischämie erreicht werden.

Höhere Feldstärken (3,0 Tesla mit höherem Signal-Rausch-Verhältnis im Vergleich zu 1,5 Tesla) bieten neben der Möglichkeit zur Durchführung etablierter klinischer Untersuchungen (DSMR) die Möglichkeit, ergänzende Fragestellungen bezüglich früher koronarer Wandveränderungen zu beantworten. Davon profitiert die nicht-invasive Koronardiagnostik zur Darstellung des Koronarbaumes sowie insbesondere von frühen Gefäßwandveränderungen. Bisher war jedoch nicht bekannt, welche Koronarsegmente für eine ausreichende nicht-invasive Koronardiagnostik relevant sind. Anhand eines ausreichend großen Datenpools invasiver kardiologischer Untersuchungen aus unserer Klinik untersuchten wir diese Fragestellung (siehe 2.4).

## 2.4.

**Kelle, S.**, Hug, J., Köhler, J., Fleck, E., Nagel, E.  
Potential intrinsic error of non-invasive coronary angiography.  
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2005;7(2):401-407.

Die Erfassung einer kardialen Ischämie bzw. des Auftretens von kardialen Ereignissen stellt immer schon ein fortgeschrittenes Stadium der KHE dar. Wichtig ist es jedoch, frühe Veränderungen an den Koronararterien zu identifizieren. Hierfür ist eine frühe Erkennung, Quantifizierung und Charakterisierung der Morphologie von Wandveränderungen der Koronararterien erforderlich. In ersten Studien bei 1,5 Tesla konnte gezeigt werden, dass die MRT die nicht-invasive Abbildung der Koronarien sowie der Koronararterienwand ermöglicht (20,21).

Zum Zeitpunkt der Studie erlaubten die verfügbaren MR-Koronarangiographie-Techniken in einer adäquaten Untersuchungsdauer lediglich die Abbildung von Teilvolumina, nicht des gesamten Koronarbaums. Unabhängig von den verfügbaren Techniken ist jedoch die Kenntnis der Lokalisationsverteilung signifikanter Stenosen, basierend auf einem durch invasive kardiologische Diagnostik gewonnenem Datenpool, wichtig. Zur Planung klinischer Studien mit nichtinvasiver Bildgebung ist es notwendig, die Häufigkeitsverteilung der Lokalisation und des Schweregrades von signifikanten Stenosen an den Koronararterien zu kennen.

Von November 1997 bis August 2003 wurden insgesamt 21.004 Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt und entsprechend den AHA-Kriterien zur Charakterisierung von Stenosen ausgewertet. In der Analyse wurde eine Differenzierung zwischen nicht-signifikanten (<50% Diameter-Reduktion) und signifikanten ( $\geq 50\%$  Diameter-Reduktion) atherosklerotischen Veränderungen der Koronargefäße hinsichtlich Lokalisation und Häufigkeit durchgeführt.

Lokalisation und Schweregrad von insgesamt 88.389 Stenosen wurden erfasst. Von diesen waren 66.592 (75,3%) signifikant. 69% aller Stenosen wurden in den 3 Hauptästen (RIVA, RCX und RCA) dokumentiert. Die rechte Koronararterie (RCA) und der Ramus interventricularis anterior (RIVA) waren zu 29% und 38% betroffen, der Ramus circumflexus (RCX) zu 30%. Betrachtet man nur die Hauptäste der Koronargefäße waren signifikante Stenosen zu 24% in der RCA, zu 26% im RIVA und zu 16% im RCX zu finden. Am häufigsten stellten sich signifikante Stenosen in den Hauptästen medial, gefolgt von proximal und distal dar. In den Seitenästen waren 30,9% der signifikanten Stenosen lokalisiert. Hierbei waren

vornehmlich der M1 und M2 sowie der D1 und D2 betroffen. Kumulativ fanden sich an distalen Gefäßabschnitten und in kleineren Seitenästen (exklusive D1 und M1) 31,4% aller signifikanten Stenosen. Innerhalb der Koronararterien differierte die Lokalisationsverteilung der Stenosen. Zeigten sich im RCX 57,5% aller atherosklerotischer Läsionen am Hauptast gegenüber 42,5% in den Seitenästen, waren dies an der linken Herzkranzarterie 71,4% versus 28,6%, an der rechten Koronararterie 85,4% versus 14,6 % der Stenosen. In einer Subgruppenanalyse von Patienten, die sich erstmalig einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen, wurde die proximal relevanteste Stenose in den distalen Segmenten oder kleinen Seitenästen gefunden. Die meisten Interventionen (83,5%) wurden in den großen Segmenten der Koronararterien durchgeführt.

Anhand genauer Kenntnis der Verteilung von Schweregrad und Lokalisation von Koronarstenosen können zukünftige klinische Studien zur nicht-invasiven Bildgebung zur Darstellung der Herzkranzgefäße optimiert werden. Unsere Daten demonstrieren, dass signifikante Stenosen und interventionelle Behandlungen in allen Koronarsegmenten vorgenommen wurden. Die Begrenzung der Abbildungsvolumina auf die proximalen und medialen Segmente sowie großen Seitenäste der Herzkranzgefäße ist für eine umfassende MR-Koronardiagnostik daher nicht ausreichend. Ein Drittel der signifikanten Stenosen, die in den distalen Segmenten und kleinen Seitenästen lokalisiert sind, würden nicht erfasst. Die Erfassung aller größeren Koronarsegmente in ausreichender diagnostischer Bildqualität ist daher erforderlich. Betrachtet man jedoch nur Patienten mit dem Verdacht auf Vorliegen einer KHE, erlauben die derzeitigen Techniken die Erfassung signifikanter Stenosen bei 95% dieser Patienten und können das weitere diagnostische und therapeutische Procedere beeinflussen.

Die MR-Koronarangiographie ist oftmals eingeschränkt durch einen ungenügenden Kontrast zwischen Koronarlumen sowie umgebendem Myokard. Dieser ist aber für eine diagnostisch ausreichende Darstellung des Koronarbaumes notwendig. Oftmals reicht jedoch der intrinsische Kontrast des Blutes für eine suffiziente Abbildung der Koronarsegmente nicht aus. Die Entwicklung von MR-Kontrastmitteln sollte zu einer Verbesserung der Koronardarstellung führen. Wir haben diese Fragestellung in der folgenden Studie (siehe 2.5) bei gesunden Probanden untersucht.

## 2.5.

**Kelle, S.**, Thouet, T., Tangcharoen, T., Paetsch, I., Nassenstein, K., Chiribiri, A., Schnackenburg, B., Barkhausen, J., Fleck, E., Nagel, E. Whole Heart Coronary Magnetic Resonance Angiography with Vasovist™ (Gadofosveset; MS-325). Medical Science Monitor 2007;13(11):CR469-474.

Einschränkungen in der Visualisierung der Koronararterien sind zumeist bedingt durch eine ungenügende räumliche Auflösung, unzureichende Korrektur der Atembewegung sowie ein ungenügendes Signal-Rausch-Verhältnis. Eine deutliche Verbesserung des Kontrastes versprochen neue intravaskuläre Kontrastmittel („blood-pool-agents“). Diese ermöglichen, einen hohen intravasalen Kontrast für einige Minuten zu erhalten und im Gegensatz zu herkömmlichen (extravaskulären) MR-Kontrastmitteln nicht zu einem Großteil während der ersten Kreislaufpassage in das Interstitium zu diffundieren.

Ziel unserer Studie war die Anwendung eines neuen, intravaskulären Kontrastmittels (MS-325) zur Darstellung der Koronararterien bei gesunden Probanden zu evaluieren.

Wir erfassten ein in freier Atmung aufgenommenes „whole-heart“ 3D-Volumen vor und nach Injektion von MS-325 bei insgesamt 17 Probanden (davon 6 Männer). Die Signalintensitäten des Myokards sowie linksventrikulären Blutes wurden quantitativ erfasst. Des Weiteren wurde die Bildqualität anhand eines Scores (0 = nicht sichtbar bis 4 = exzellente Bildqualität) visuell beurteilt. Dies erfolgte anhand eines modifizierten 15-Segment-Modelles der Koronararterien, entsprechend der AHA/ACC-Guidelines. Quantitativ erfolgte die Erfassung der Gefäßlänge, Gefäßwandschärfe sowie der Anzahl sichtbarer Segmente.

In unserer Untersuchung an gesunden Probanden konnten wir eine signifikante Verbesserung der Darstellung sowie des Signal-Rausch-Verhältnisses nach Gabe eines intravaskulären Kontrastmittels (MS-325) versus der nativen Koronardarstellung demonstrieren (22,23).

Eine komplette Darstellung des Koronarbaumes erscheint mit den derzeitigen Methoden möglich. Frühe Gefäßveränderungen treten jedoch lokalisiert auf, so dass eine gezielte Darstellung und Charakterisierung atherosklerotischer Veränderungen notwendig ist. Wir sind diesen Fragestellungen in den folgenden Studien (siehe 2.6 und 2.7) bei gesunden Probanden und Patienten mit KHE nachgegangen.

## 2.6.

**Kelle, S.**, Hays, A.G., Hirsch, G.A., Gerstenblith, G., Miller, J.M., Steinberg, A.M., Schär, M., Texter, J.H., Wellnhofer, E., Weiss, R.G., Stuber, M.

Coronary artery distensibility assessed by 3.0 Tesla coronary magnetic resonance imaging in subjects with and without coronary artery disease.

American Journal of Cardiology 2011;108(4):491-7.

In der MR-Koronarangiographie stellen sichtbare Wandveränderungen schon ein fortgeschrittenes Stadium der KHE dar. Frühe Veränderungen der Gefäßwand treten auf, bevor eine signifikante Zunahme der Wanddicke erfolgt.

Die Dehnbarkeit (Distensibilität) der Koronararterien ist ein Maß für die Möglichkeit eines Gefäßes sich auszudehnen und ist reduziert bei Auftreten atherosklerotischer Veränderungen sowie physiologisch mit fortschreitendem Alter. Bisher waren Messungen der Distensibilität nur direkt durch invasive Untersuchungstechniken (Koronarangiographie) möglich.

Ziel unserer Untersuchung war es, mittels koronarer Magnetresonanzangiographie bei 3,0 Tesla nicht-invasiv die Distensibilität der Koronararterien zu erfassen. Des Weiteren wollten wir die Hypothese testen, ob diese nicht-invasive Technik Unterschiede der Distensibilität zwischen gesunden Probanden und Patienten mit chronischer, stabiler KHE erfassen kann.

Insgesamt wurden 38 gesunde Probanden (davon 23 Männer, im Alter von  $31 \pm 10$  Jahren), sowie 21 Patienten mit chronischer, stabiler KHE (davon 11 Männer, im Alter von  $57 \pm 6$  Jahren) an einem klinischen 3,0 Tesla Kardio-MRT-Gerät untersucht. Bei jedem Teilnehmer wurde das proximale Segment einer Koronararterie im Querschnitt mittels einer sogenannten „Spiral-Sequenz“ dynamisch in Ruhe mit einer hohen zeitlichen Auflösung von 10 ms abgebildet. Die Distensibilität, in  $\text{mmHg}^{-1} * 10^3$ , wurde anhand folgender Formel berechnet:  $(\text{end-systolische Gefäßfläche} - \text{end-diastolische Gefäßfläche}) / (\text{Pulsdruckdifferenz} - \text{end-diastolische Gefäßfläche})$ . Die Pulsdruckdifferenz wurde anhand der Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck, gemessen in der Brachialarterie, bestimmt.

Bei 34 gesunden Probanden und 19 KHE-Patienten lag eine adäquate Bildqualität zur Durchführung der Koronarmessungen vor. Die Distensibilität war signifikant größer bei gesunden Probanden im Vergleich zu KHE-Patienten ( $2,4 \pm 1,7 \text{ mmHg}^{-1} *$

$10^3$  versus  $1,1 \pm 1,1 \text{ mmHg}^{-1} * 10^3$ ,  $p=0,007$ . Angegeben sind der Mittelwert  $\pm$  eine Standardabweichung. In einer Subgruppenanalyse von 10 KHE-Patienten konnten wir eine signifikante Korrelation zwischen den Messungen der Distensibilität der Koronararterien mittels invasiver Koronardiagnostik (Herzkatheter) und den nicht-invasiven MRT-Messungen bei 3,0 Tesla feststellen ( $R=0,65$ ,  $p=0,003$ ). Bei 10 gesunden Probanden wiederholten wir die nicht-invasiven Messungen der Distensibilität und fanden eine signifikante Korrelation zwischen den ersten und zweiten Messungen ( $R=0,80$ ,  $p=0,006$ ).

Zusammenfassend konnten wir in dieser Studie erstmals zeigen, dass es mit 3,0 Tesla möglich ist, die Distensibilität der Koronararterien nicht-invasiv zu messen. Des Weiteren konnten wir die Reproduzierbarkeit der Methode nachweisen. Zusätzlich demonstrierten wir die Möglichkeit, signifikante Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten mit KHE zu detektieren.

Frühe atherosklerotische Veränderungen betreffen nicht nur die lokale Funktion, sondern auch Morphologie der Koronargefäße. Erste Studien bei 1,5 Tesla konnten bereits morphologische Veränderungen nach Gabe von Gadolinium nachweisen (24)(25). Bisher war aber nicht bekannt, zu welchem Zeitpunkt nach Kontrastmittelgabe die MRT-Aufnahmen durchgeführt werden sollten und ob dies auch mit einer reduzierten Kontrastmitteldosis möglich ist. In den bis dahin durchgeführten Untersuchungen war teilweise eine hohe Dosis an Gadolinium (bis max.  $0,3 \text{ mmol/kg/Körpergewicht}$ ) injiziert worden. Diese Fragen wurden in der folgenden Studie (siehe 2.7) untersucht.

## 2.7.

**Kelle, S.**, Schlendorf, K., Hirsch, G.A., Fleck, E., Weiss, R.G., Stuber, M.  
Gadolinium Enhanced MR Coronary Vessel Wall Imaging at 3.0 Tesla.  
Cardiology Research and Practice 2010;2010:ID 856418 (9 pages).

In einer ersten Untersuchung wurde von uns bei Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung das zeitliche Verhalten der Kontrastmittelaufnahme der Koronararterienwand nach Gaben von Gadolinium bei 3,0 Tesla MRT untersucht (26). Wir führten hochaufgelöste (rekonstruiert:  $0,53 \times 0,53 \times 1,00 \text{ mm}^3$ ) Inversion-Recovery-Aufnahmen der Koronararterien 30-75 Minuten nach Gabe von Gadolinium durch. Hierbei konnten wir die Machbarkeit bei 3,0 Tesla mit einer reduzierten Dosis (single-dose, entsprechend  $0,1 \text{ mmol/kg/Körpergewicht}$ ) an Gadolinium zeigen. Die deutliche Reduzierung der benötigten Kontrastmitteldosis im Vergleich zu vorangegangenen Studien (24,25) ist insbesondere im Rahmen der in letzter Zeit beschriebenen möglichen Induzierung einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) durch die Gabe von Gadolinium von hoher Wichtigkeit. In der Mehrzahl der evaluierbaren Koronararteriensegmente zeigte sich eine Kontrastmittelanreicherung bereits 30-45 Minuten nach Gabe von Gadolinium.

Der Nachweis morphologischer Veränderungen der Koronararterienwand durch Aufnahme von Gadolinium stellt schon ein späteres Stadium der Atherosklerose dar. In unserer Studie war eine Differenzierung zwischen fibrotischen und/oder entzündlichen Veränderungen der Koronararterienwand nicht möglich.

Zukünftiges Ziel nicht-invasiver Untersuchungen muss es sein, früheste atherosklerotische Veränderungen lokal und selektiv darzustellen.

### **3. Diskussion**

Aufgrund der hohen Prävalenz der KHE in den westlichen Industriestaaten (1) besteht die Notwendigkeit einer kombinierten Erfassung des Schweregrades einer Koronararterienstenose, deren funktioneller Bedeutung als auch der Plaquemorphologie durch ein möglichst nicht-invasives Verfahren, um eine KHE sowohl im fortgeschrittenen als auch im frühen Stadium zu erfassen (2).

#### **3.1 Prognostische Bedeutung funktioneller MRT-Untersuchungen**

Einen vollständigen Ersatz der invasiven diagnostischen Koronarangiographie zur Erfassung atherosklerotischer Veränderungen der Koronararterien kann die kardiale MRT derzeit nicht erbringen. Als klinisch etabliertes Verfahren ist es möglich, funktionelle Messungen der linksventrikulären Funktion in Ruhe und unter pharmakologischer Belastung ohne Anwendung ionisierender Strahlung mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit und Reproduzierbarkeit durchzuführen. Zur Ischämiediagnostik stellen die pharmakologische Belastung mit Dobutamin (11,12) und Adenosin (27-29) Möglichkeiten dar, das Vorhandensein einer KHE zu testen sowie die funktionell hämodynamische Relevanz einer Stenose der epikardialen Gefäße zu erfassen. Daher wird die kardiale MRT bereits heute bei schlecht schallbaren Patienten anstelle der Stress-Echokardiographie empfohlen (8).

Des Weiteren zeigt die Darstellung akuter und chronischer Infarkte mit Hilfe des LGE ausgezeichnete Ergebnisse zur Vitalitätsdiagnostik (30,31). Bislang waren jedoch nur wenige Studien zur prognostischen Aussagekraft des LGE bei Patienten mit stabiler KHE bekannt. In einer ersten bi-zentrischen Studie konnten wir bereits den prädiktiven Wert der Infarktgröße für die Vorhersage kardialer Ereignisse bei Patienten mit abgelaufenen Myokardinfarkten zeigen (9). Patienten mit ausgedehnten Myokardinfarkten (>6 Segmente betroffen) zeigten ein signifikant höheres Risiko des Auftretens eines kardialen Ereignisses.

Aus einer früheren Studie aus unserer Arbeitsgruppe war bekannt, dass eine Wandbewegungsanalyse von in Ruhe und in der Bewegung eingeschränkter Wandabschnitte unter „low-dose“ Dobutamin die verlässliche Vorhersage einer Verbesserung der Funktion nach einer Revaskularisation erlaubt (10). Darauf

aufbauend befassten wir uns mit der Ermittlung des prädiktiven Wertes der myokardialen Infarktgröße mit LGE im MRT im Vergleich zur Bestimmung der kontraktile Reserve unter niedrig dosiertem DSMR zur Vorhersage des Auftretens kardialer Ereignisse. Wir konnten in unserer bi-zentrischen Studie zeigen, dass die mittels LGE im Kardio-MRT erfasste Infarktgröße einen stärkeren Prädiktor für das Auftreten eines kardialen Ereignisses darstellte als die Erfassung der kontraktile Reserve bei Patienten mit nicht-akuten Infarkten. Bei Patienten mit großen Infarkten (> 6 myokardiale Segmente infarziert) war der Nachweis einer kontraktile Reserve jedoch relevanter für das Auftreten von kardialen Ereignissen als die Transmuralität der Infarkte (17).

In ersten Studien konnte gezeigt werden, dass die diagnostische Genauigkeit der Dobutamin-Stress-MR-Untersuchung (DSMR) für die Erkennung von Wandbewegungsstörungen unter „high-dose“ Dobutaminbelastung der Echokardiographie insbesondere bei Patienten mit suboptimaler echokardiographischer Bildqualität deutlich überlegen ist (11,12). Bisher gab es jedoch nur wenige Studien zur prognostischen Aussagekraft der Methode. Des Weiteren waren diese eingeschränkt aufgrund geringer Patientenzahlen, Anzahl berichteter kardialer Ereignisse sowie limitierter Nachverfolgungszeit (14,15).

Zur Planung einer ausreichend großen Studie haben wir in einer kleinen Vorstudie an 123 selektierten Patienten mit dem Verdacht auf Vorliegen einer KHE den hohen prognostischen Wert eines negativen DSMR und die Implementierung in die klinische Routine zeigen können (16).

In der auf den Ergebnissen und Erfahrungen der Vorstudien (16,17) aufbauenden Analyse mit einer großen Patientenzahl (insgesamt wurden 1463 Patienten eingeschlossen) mit ausreichend langer Nachbeobachtung zeigten wir, dass die DSMR in der Langzeit-Nachbeobachtung einen zusätzlichen Wert zur Vorhersage des Auftretens kardialer Ereignisse darstellt (32). Patienten ohne Nachweis einer belastungsinduzierten WBS zeigen eine deutlich erniedrigte Ereignisrate. Wurde aufgrund einer in der DSMR aufgetretenen WBS eine Revaskularisation innerhalb der ersten 3 Monate durchgeführt, zeigten die betroffenen Patienten tendenziell niedrigere Ereignisraten verglichen mit Patienten mit allein konservativ-medikamentöser Therapie. Auf unsere Ergebnisse aufbauend nutzen wir dies bereits in unserer Zentrum zur klinischen Entscheidung, einen

Patienten einer invasiven Koronardiagnostik zuzuführen und können damit auch eine Reduzierung der Kosten erreichen (33).

Die Erfassung induzierbarer WBS mit DSMR bei 1,5 Tesla stellt ein etabliertes Verfahren zur Identifikation einer myokardialen Ischämie (11,12) dar. Es lagen allerdings noch keine Daten über die Anwendung bei höheren Feldstärken (3,0 Tesla) vor. Verbesserungen der MR-Bildgebung bei 3,0 Tesla können erzielt werden durch ein höheres Signal-Rausch-Verhältnis sowie eine erhöhte räumliche und/oder zeitliche Auflösung im Vergleich zu 1,5 Tesla oder die Nutzung von spezifischen Multikanal-Empfangsspulen. Des Weiteren von speziell für 3,0 Tesla-Magneten optimierten Sequenzen, (adiabatischer Vorpuls, lokales "high order shimming") sowie der Anwendung von Gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln (18,19).

Ziel unserer Feasibility-Studie war es, prospektiv die klinische Anwendung und diagnostische Genauigkeit zur Erkennung hämodynamisch signifikanter Stenosen mit DSMR bei 3,0 Tesla bei Patienten mit Verdacht auf Vorliegen einer kardialen Ischaemie zu evaluieren. Die initialen Ergebnisse der erstmalig von uns durchgeführten Hochdosis DSMR-Untersuchungen bei 3,0 Tesla zeigten, dass die Methode klinisch anwendbar ist (34). Des Weiteren konnte eine gute diagnostische Genauigkeit der DSMR bei 3,0 Tesla zur Erkennung hämodynamisch signifikanter Stenosen bei Patienten mit dem Verdacht auf Vorliegen einer kardialen Ischämie erreicht werden. Weitere Verbesserungen der diagnostischen Genauigkeit sind mit besseren shimming Algorithmen und der Anwendung von „steady-state free precession Sequenzen“ (SSFP) bei 3,0 Tesla zu erwarten.

### **3.2 Koronare Magnetresonanzangiographie**

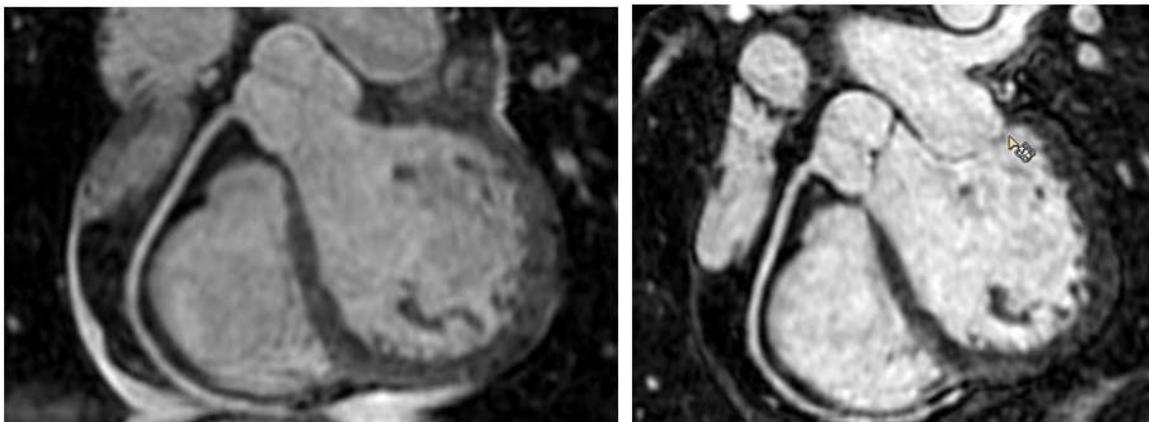
Die Erfassung einer kardialen Ischämie bzw. des Auftretens von kardialen Ereignissen stellt immer schon ein fortgeschrittenes Stadium der KHE dar. Wichtig ist es jedoch, schon frühzeitig Veränderungen an den Koronararterien zu identifizieren.

Für eine individuelle Risikoabschätzung eines Patienten ist hierfür eine frühe Erkennung, Quantifizierung und Charakterisierung der Morphologie eines Plaque in den Koronararterien erforderlich. In ersten Studien bei 1,5 Tesla konnte gezeigt werden, dass die MRT die nicht-invasive Abbildung der Koronarien sowie der Koronararterienwand und – in ersten Ansätzen – der Plaquemorphologie erlaubt (20).

Für eine quantitative Auswertung von Koronararterienstenosen bzw. Gefäßwandveränderungen ist eine ausreichende räumliche Auflösung notwendig. Derzeit besteht jedoch eine Diskrepanz zwischen der in der invasiven Koronarangiographie und der in der koronaren Magnetresonanzangiographie erzielten Auflösung. In einer ersten Studie konnte Kim et al. zeigen, dass bei Patienten mit dem Verdacht auf Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung die koronare Magnetresonanzangiographie mit einem hohen negativen Vorhersagewert signifikante proximale Stenosen und Mehrgefäßerkrankungen ausschließen kann (20). Danias et al. verglichen in einer Meta-Analyse die Darstellung der Koronararterien mit MRT versus die invasive Koronarangiographie. Dabei zeigte sich, dass bei Patienten mit mittlerer und hoher Vortestwahrscheinlichkeit einer KHE über drei Viertel der signifikanten Stenosen in den sichtbaren Segmenten der großen Koronararterien nachgewiesen werden konnten (35). Einschränkungen in der Beurteilung wurden für die RCX berichtet, aufgrund der engen Nachbarschaft zu venösen Gefäßen und niedrigerem Signal aufgrund des weiteren Abstandes von der Empfangsspule. Des Weiteren zeigte sich eine eingeschränkte Darstellung der distalen Segmente und der Seitenäste (2).

Unabhängig von den verfügbaren Techniken zur Koronardarstellung ist die Kenntnis der Lokalisationsverteilung signifikanter Stenosen zur Planung klinischer Studien mit nicht-invasiver Bildgebung, basierend auf einem durch invasive kardiologische Diagnostik gewonnenem Datenpool, wichtig. Wir haben dafür insgesamt 21.004 Herzkatheteruntersuchungen entsprechend den AHA-Kriterien zur Charakterisierung von Stenosen ausgewertet. In der Analyse wurde eine Differenzierung zwischen nicht-signifikanten (<50% Diameter-Reduktion) und signifikanten (≥50% Diameter-Reduktion) atherosklerotischen Veränderungen der Koronargefäße hinsichtlich Lokalisation und Häufigkeit durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass bei Patienten mit dem Verdacht auf Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, etwa bei 95% der Patienten mit in der invasiven Herzkatheteruntersuchung nachgewiesener signifikanter Koronarstenose, diese im proximalen bzw. medialen Segment der großen epikardialen Koronararterien oder deren großen Seitenästen zu finden war (36). Die Erfassung aller größeren Koronarsegmente in ausreichender diagnostischer Bildqualität ist daher erforderlich.

Einschränkungen in der Visualisierung der Koronararterien sind jedoch bedingt durch lange Messzeiten pro Herzzyklus ungenügende räumliche Auflösung, unzureichende Korrektur der Atembewegung sowie ein ungenügendes Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Weitere Einschränkungen resultieren bei Vorliegen von Herzrhythmusstörungen, Dyspnoe, starkem „kinking“ der Koronargefäße oder koronaren Stents. In-Stent-Re-Stenosen können zwar nicht visuell dargestellt werden, jedoch durch Messung des Blutflusses distal des Stents erfasst werden (37). Eine deutliche Verbesserung des Kontrastes versprachen neue intravaskuläre Kontrastmittel („blood-pool-agents“). Diese ermöglichen einen hohen intravasalen Kontrast für einige Minuten zu erhalten und im Gegensatz zu herkömmlichen MR-Kontrastmittel nicht zu einem Großteil während der ersten Kreislaufpassage in das Interstitium zu diffundieren. In eigenen Untersuchungen an gesunden Probanden konnten wir eine signifikante Verbesserung der Darstellung sowie des Signal-Rausch-Verhältnisses nach Gabe eines intravaskulären Kontrastmittels (MS-325) versus der nativen Koronardarstellung demonstrieren (siehe Abbildung 1) (22,23).



**Abbildung 1:**

Darstellung der RCA vor (linkes Bild) und nach Gabe eines intravaskulären Kontrastmittels (rechtes Bild). Eine deutliche Zunahme des Kontrastes sowie der Gefäßwandschärfe ist zu beobachten.

Ein Nachteil der Darstellung arterieller Gefäße bestand darin, dass auch kardiale Venen nach Kontrastmittelgabe ein erhöhtes Signal zeigten. Die Verwendung intravaskulärer Kontrastmittel stellte dadurch jedoch einen deutlichen Vorteil für die Darstellung kardialer Venen dar, was wir in eigenen Untersuchungen demonstrieren konnten (38,39).

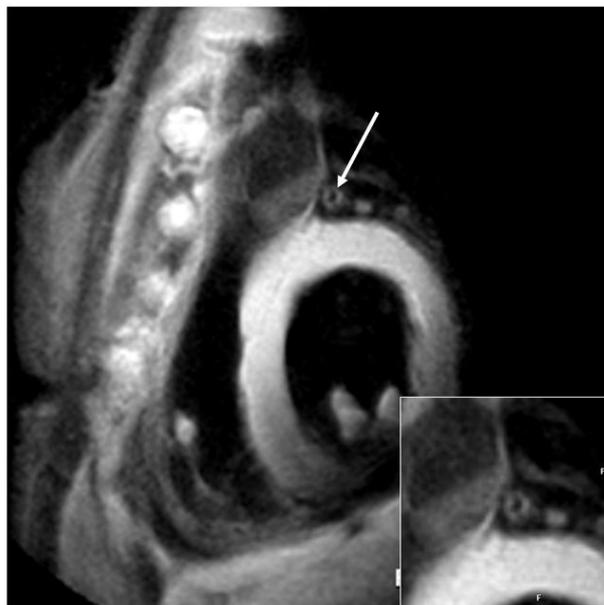
Verbesserungen der koronaren MR-Angiographie bei 3,0 Tesla können erzielt werden durch ein höheres Signal-Rausch-Verhältnis sowie erhöhter räumlicher/zeitlicher Auflösung im Vergleich zu 1,5 Tesla. Initiale Untersuchungen zeigten eine

Verbesserung der Abbildungsqualität und somit Darstellung von Lumen-Diametern oder Stenosierungen (21,40).

In einer eigenen Studie am 3,0 Tesla-MRT stellte sich im direkten Vergleich zur 64-Zeilen MSCT-Koronarangiographie an einem großen Patientenkollektiv kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit zur Detektion einer KHE dar (41). Diese Studie demonstrierte, dass die Darstellung der Koronararterien mittels MRT aktuell der MSCT in der klinischen Routine bei vergleichbaren Bedingungen nicht unterlegen ist. Trotz der vielversprechenden Ergebnisse dieser Studie stellen die derzeit möglichen örtlichen Auflösungen sowie Signal-Rausch-Verhältnisse jedoch die Hauptlimitation für eine robuste nicht-invasive Methode mit einer ausreichend hohen Genauigkeit dar.

### 3.3 Darstellung der koronararteriellen Gefäßwand

Neben der Abbildung des Koronarlumens bietet die kardiale MRT die Möglichkeit zur Darstellung der arteriellen Gefäßwand und deren Morphologie (**Abbildung 2**).



#### **Abbildung 2:**

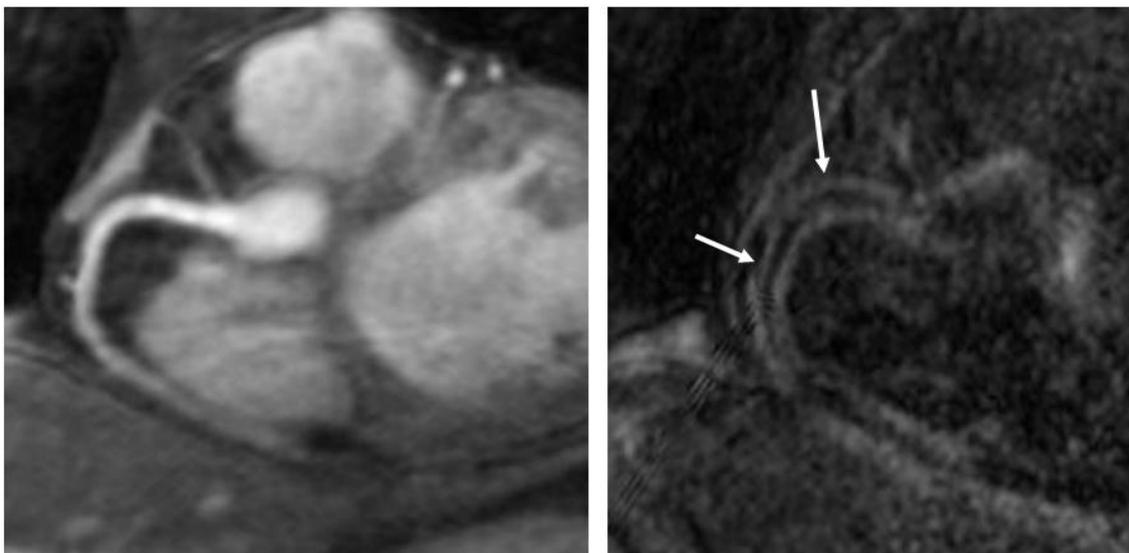
Darstellung eines Querschnittes der LAD mit einer black-blood Spiral-Sequenz zur Erfassung der Gefäßwanddicke.

Die Plaquedarstellung in den Koronargefäßen ist jedoch erschwert durch den geringen Diameter, die Herzbewegung, die ausgeprägte Bewegung durch Atmung sowie durch den größeren Abstand zur Oberflächenempfangsspule mit resultierender

geringerer Sensitivität. Verwendet man eine 3D-Darstellung ist eine genaue Erfassung des Plaque-Volumens möglich und kann für eine Beurteilung der Regression oder Progression atherosklerotischer Läsionen genutzt werden (2). Erste Untersuchungen an kleinen Kollektiven zeigten ermutigende Ergebnisse (42).

Die Verbesserungen der koronaren MR-Angiographie bei 3,0 Tesla durch ein höheres Signal-Rausch-Verhältnis sowie erhöhter räumlicher/zeitlicher Auflösung im Vergleich zu 1,5 Tesla stellen eine Voraussetzung zur Identifizierung und Charakterisierung von Wanddicken- und Plaquevolumenbestimmungen dar.

Eine Möglichkeit, morphologische Veränderungen der Koronararterienwand vor Entstehung von Lumeneinengungen nachzuweisen, stellt die (wahrscheinlich eher unspezifische) Aufnahme von Gadolinium der Koronarwände dar. In einer ersten Untersuchung wurde von uns bei Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung das zeitliche Verhalten der Kontrastmittelaufnahme der Koronararterienwand nach Gaben von Gadolinium bei 3,0 Tesla MRT untersucht (26) (**Abbildung 3**).



### **Abbildung 3:**

Darstellung der RCA mit einer 3D turbo-field-echo Sequenz (linkes Bild) sowie 50 Minuten nach Gabe eines extravaskulären Kontrastmittels (rechtes Bild) mit einer für die koronare Bildgebung optimierten inversion-recovery Sequenz mit einer örtlichen Auflösung von 1x1x2 mm; rekonstruiert zu 0.7x0.7x1 mm. Eine deutliche Aufnahme des Kontrastes in die Gefäßwand ist zu beobachten.

Wir führten hochaufgelöste Inversion-Recovery-Aufnahmen der Koronararterien 30-75 Minuten nach Gabe von Gadolinium durch. Hierbei konnten wir die Machbarkeit bei 3,0 Tesla mit einer reduzierten Dosis (single-dose, entsprechend 0,1

mmol/kg/Körpergewicht) an Gadolinium zeigen. Die deutliche Reduzierung der benötigten Kontrastmitteldosis im Vergleich zu vorangegangenen Studien (24,25) ist insbesondere im Rahmen der in letzter Zeit beschriebenen möglichen Induzierung einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) durch die Gabe von Gadolinium von hoher Wichtigkeit. In der Mehrzahl der evaluierbaren Koronararteriensegmente zeigte sich eine Kontrastmittelanreicherung bereits 30-45 Minuten nach Gabe von Gadolinium. Diese Ergebnisse können wichtige zusätzliche Informationen insbesondere für die frühe Erkennung atherosklerotischer Veränderungen erbringen und in klinische Untersuchungsprotokolle eingeschlossen werden. Eine Differenzierung zwischen fibrotischen Wandveränderungen oder entzündlichen Veränderungen der Koronararterienwand konnte jedoch nicht getroffen werden.

Der Nachweis fibrotischer Veränderungen der Koronararterienwand durch Aufnahme von Gadolinium stellt jedoch schon ein späteres Stadium der Atherosklerose dar. Ziel muss es sein, frühe atherosklerotische Veränderungen nicht-invasiv darzustellen.

Eine Weiterentwicklung stellt die Entwicklung spezifischer Kontrastmittel zur Plaquedetektion dar. Erste multizentrische Untersuchungen mit einem Fibrin-bindenden Kontrastmittel, an denen wir beteiligt waren, haben dafür bereits vielversprechende Ergebnisse im Bereich der großen intra-thorakalen Gefäße gezeigt (43).

### **3.4 Funktionelle Messungen der koronararteriellen Gefäßwand**

Frühe atherosklerotische Veränderungen an den Koronarien zeigen sich auf zellulärer Ebene in Form einer eingeschränkten Funktion des Gefäßendothels.

In einer initialen Studie nutzten wir eine Spiral-Sequenz zur nicht-invasiven Messung der Endothelfunktion der Koronararterien bei 3,0 Tesla. Vorteil dieser Sequenz ist die Durchführbarkeit in „Atemanhaltetechnik“, welche eine hohe Patienten-Compliance und somit Durchführbarkeit einer klinischen Untersuchung ermöglicht. Erfasst wurden die Flächen- und Blutflussänderung der Koronararterien während der Durchführung eines Endothel-abhängigen Stress-Testes („isometric handgrip“). In einer ersten Untersuchung, an der ich als Co-Investigator beteiligt war, konnte die Machbarkeit der nicht-invasiven Messung der Endothelfunktion der

Koronararterien bei gesunden Probanden sowie Patienten mit koronarer Herzerkrankung gezeigt werden. Hierbei stellten sich signifikante Unterschiede der Endothelfunktion zwischen Probanden und Patienten sowie eine Abhängigkeit der lokalen Endothelfunktion vom Ausmaß der lokalen koronaren Atherosklerose dar (44). Die Ergebnisse dieser Untersuchung können zu einem erweiterten Verständnis der lokalen koronaren Endothelfunktion führen und für zukünftige Interventionsstudien genutzt werden.

Frühe Studien haben gezeigt dass sich die „Compliance“ oder auch „Dehnbarkeit“ (Distensibilität) eines Gefäßes durch atherosklerotische Umbauprozesse innerhalb der Gefäßwand verändern kann und somit ebenfalls als ein früher Marker für Gefäßwandveränderungen angesehen werden kann. Für die Untersuchungen an gesunden Probanden sowie Patienten mit KHE nutzten wir eine zeitlich hoch aufgelöste Spiral-Sequenz bei 3,0 Tesla (zeitliche Auflösung: 10 ms). Neben dem Nachweis der Durchführbarkeit bei 3,0 Tesla konnten wir ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen Probanden sowie Patienten mit koronarer Herzerkrankung zeigen (45). Als Referenz dienten bei Patienten invasive Darstellungen der Koronararterien. In diesen Untersuchungen zeigte sich eine gute Korrelation zwischen invasiven sowie nicht-invasiven Messungen der lokalen koronaren Distensibilität. Die nicht-invasive Messung der Distensibilität ermöglicht die Charakterisierung der lokalen Funktion der Koronararterien und könnte in weiteren Studien zur Risikostratifizierung und im Rahmen von Interventionsstudien genutzt werden.

Aufbauend auf den Ergebnissen unserer Studien sind nicht-invasive Interventionsstudien geplant, die frühe atherosklerotische Veränderungen der Koronarien auf makrovaskulärer und zellulärer Ebene lokal bestimmen und deren prognostische Bedeutung im Rahmen von medikamentösen Therapien erfassen sollen.

## 4. Zusammenfassung

Einen vollständigen Ersatz der invasiven diagnostischen Koronarangiographie zur Erfassung atherosklerotischer Veränderungen der Koronararterien kann die kardiale MRT derzeit nicht erbringen. Jedoch können Indikationsstellungen mit Hilfe der kardialen MRT bei Patienten mit Verdacht auf Vorliegen einer Ischämie überprüft werden. Basierend auf unseren Untersuchungen hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft der kardialen Stress-MRT stellt die Kombination einer morphologischen (LGE) und funktionellen (DSMR) Erfassung pathologischer Veränderungen der Koronarien eine Möglichkeit dar, die Zahl der invasiven kardiologischen Untersuchungen zu reduzieren.

Die Erfassung einer kardialen Ischämie bzw. des Auftretens von kardialen Ereignissen stellt immer schon ein fortgeschrittenes Stadium der KHE dar. Wichtig ist es jedoch schon frühzeitig Veränderungen an den Koronararterien zu identifizieren. Hierfür ist eine frühe Erkennung, Quantifizierung und Charakterisierung der Morphologie eines Plaque in den Koronararterien erforderlich. In unseren Untersuchungen konnte gezeigt werden, welche Koronarsegmente für eine ausreichende nicht-invasive Koronar-Diagnostik dargestellt werden müssen. Des Weiteren konnten wir eine signifikante Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit der MR-Koronarangiographie nach Gabe intravaskulärer Kontrastmittel für arterielle sowie venöse Gefäße zeigen. Trotz vielversprechender Ergebnisse einer eigenen Vergleichsstudie zur CT-Koronarangiographie stellen die derzeit möglichen örtlichen Auflösungen sowie Signal-Rausch-Verhältnisse jedoch die Hauptlimitationen für eine robuste nicht-invasive Methode mit einer ausreichend hohen Genauigkeit dar.

Durch Vorteile für die koronaren MR-Angiographie bei höheren Feldstärken (3,0 Tesla mit höherem Signal-Rausch-Verhältnis sowie erhöhter räumlicher/zeitlicher Auflösung im Vergleich zu 1,5 Tesla) ist jetzt eine verbesserte nicht-invasive, lokale Darstellung der Morphologie (LGE der Koronarwand) und Charakterisierung der lokalen Funktion der Koronararterienwand (Erfassung der Distensibilität oder Endothelfunktion) möglich. Hiermit kann zukünftig möglicherweise eine frühzeitige Detektion atherosklerotischer Wandveränderungen nicht-invasiv beschrieben und ggf. eine entsprechende Therapie eingeleitet oder überwacht werden, bevor kardiale Ereignisse auftreten.

## 5. Referenzen

1. Writing Group M, Lloyd-Jones D, Adams RJ, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics 2010 Update. 2010;948-954.
2. Kelle S, Nagel E, Fleck E. [Cardiovascular MRT--replacement of diagnostic invasive coronary angiography?]. Internist (Berl) 2006;47:18-27.
3. Laskey WK, Kimmel S, Krone RJ. Contemporary trends in coronary intervention: a report from the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. Catheter Cardiovasc Interv 2000;49:19-22.
4. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. NEJM, 2010;886-895.
5. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. Arch Pathol Lab Med 1988;112:1018-31.
6. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995;92:657-71.
7. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. NEJM, 2011:226-235.
8. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. J Am Coll Cardiol 2006;48:1475-97.
9. Roes SD, Kelle S, Kaandorp TA, et al. Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast-enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and volumes to predict mortality in patients with healed myocardial infarction. Am J Cardiol 2007;100:930-6.
10. Wellnhofer E, Olariu A, Klein C, et al. Magnetic resonance low-dose dobutamine test is superior to SCAR quantification for the prediction of functional recovery. Circulation 2004;109:2172-4.
11. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, 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;99:763-70.

12. Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, et al. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. *Circulation* 1999;100:1697-702.
13. Wahl A, Paetsch I, Roethemeyer S, Klein C, Fleck E, Nagel E. High-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular MR imaging after coronary revascularization in patients with wall motion abnormalities at rest. *Radiology* 2004;233:210-6.
14. Hundley WG, Morgan TM, Neagle CM, Hamilton CA, Rerkpattanapipat P, Link KM. Magnetic resonance imaging determination of cardiac prognosis. *Circulation* 2002;106:2328-33.
15. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007;115:1769-76.
16. Kelle S, Egnell C, Vierecke J, et al. Prognostic value of negative dobutamine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *Med Sci Monit* 2009;15:MT131-136.
17. Kelle S, Roes SD, Klein C, et al. Prognostic value of myocardial infarct size and contractile reserve using magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1770-7.
18. Hamdan A, Kelle S, Schnackenburg B, Fleck E, Nagel E. Improved quantitative assessment of left ventricular volumes using TGrE approach after application of extracellular contrast agent at 3 Tesla. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007;9:845-53.
19. Hamdan A, Kelle S, Schnackenburg B, Wellnhofer E, Fleck E, Nagel E. Single-breathhold four-dimensional assessment of left ventricular volumes and function using k-t BLAST after application of extracellular contrast agent at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:1028-36.
20. Kim WY, Dianas PG, Stuber M, et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med* 2001;345:1863-9.
21. Stuber M, Botnar RM, Fischer SE, et al. Preliminary report on in vivo coronary MRA at 3 Tesla in humans. *Magn Reson Med* 2002;48:425-9.
22. Kelle S, Thouet T, Tangcharoen T, et al. Whole-heart coronary magnetic resonance angiography with MS-325 (Gadofosveset). *Med Sci Monit* 2007;13:CR469-474.
23. Nassenstein K, Waltering KU, Kelle S, et al. Magnetic resonance coronary angiography with Vasovist: in-vivo T1 estimation to improve image quality of navigator and breath-hold techniques. *Eur Radiol* 2008;18:103-9.

24. Yeon SB, Sabir A, Clouse M, et al. Delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance coronary artery wall imaging: comparison with multislice computed tomography and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:441-7.
25. Maintz D, Ozgun M, Hoffmeier A, et al. Selective coronary artery plaque visualization and differentiation by contrast-enhanced inversion prepared MRI. *Eur Heart J* 2006;27:1732-6.
26. Kelle S, Schlendorf K, Hirsch GA, et al. Gadolinium Enhanced MR Coronary Vessel Wall Imaging at 3.0 Tesla. *Cardiol Res Pract* 2010;2010:856418.
27. Gebker R, Jahnke C, Paetsch I, et al. Diagnostic performance of myocardial perfusion MR at 3 T in patients with coronary artery disease. *Radiology* 2008;247:57-63.
28. Klein C, Nagel E, Gebker R, et al. Magnetic resonance adenosine perfusion imaging in patients after coronary artery bypass graft surgery. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:437-45.
29. Kelle S, Graf K, Dreyse S, Schnackenburg B, Fleck E, Klein C. Evaluation of contrast wash-in and peak enhancement in adenosine first pass perfusion CMR in patients post bypass surgery. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:28.
30. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation* 2002;105:162-7.
31. Thiele H, Kappl MJ, Conradi S, Niebauer J, Hambrecht R, Schuler G. Reproducibility of chronic and acute infarct size measurement by delayed enhancement-magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1641-5.
32. Kelle S, Chiribiri A, Vierecke J, et al. Long-term prognostic value of dobutamine stress CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:161-72.
33. Miller CD, Hwang W, Case D, et al. Stress CMR imaging observation unit in the emergency department reduces 1-year medical care costs in patients with acute chest pain: a randomized study for comparison with inpatient care. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:862-70.
34. Kelle S, Hamdan A, Schnackenburg B, et al. Dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance at 3 Tesla. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:44.
35. Danias PG, Roussakis A, Ioannidis JP. Diagnostic performance of coronary magnetic resonance angiography as compared against conventional X-ray angiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1867-76.
36. Kelle S, Hug J, Kohler U, Fleck E, Nagel E. Potential intrinsic error of noninvasive coronary angiography. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005;7:401-7.

37. Nagel E, Thouet T, Klein C, et al. Noninvasive determination of coronary blood flow velocity with cardiovascular magnetic resonance in patients after stent deployment. *Circulation* 2003;107:1738-43.
38. Chiribiri A, Kelle S, Gotze S, et al. Visualization of the cardiac venous system using cardiac magnetic resonance. *Am J Cardiol* 2008;101:407-12.
39. Chiribiri A, Kelle S, Kohler U, et al. Magnetic resonance cardiac vein imaging: relation to mitral valve annulus and left circumflex coronary artery. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:729-38.
40. Sommer T, Hackenbroch M, Hofer U, et al. Coronary MR angiography at 3.0 T versus that at 1.5 T: initial results in patients suspected of having coronary artery disease. *Radiology* 2005;234:718-25.
41. Hamdan A, Asbach P, Wellnhofer E, et al. A prospective study for comparison of MR and CT imaging for detection of coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:50-61.
42. Kim WY, Stuber M, Bornert P, Kissinger KV, Manning WJ, Botnar RM. Three-dimensional black-blood cardiac magnetic resonance coronary vessel wall imaging detects positive arterial remodeling in patients with nonsignificant coronary artery disease. *Circulation* 2002;106:296-9.
43. Spuentrup E, Botnar RM, Wiethoff AJ, et al. MR imaging of thrombi using EP-2104R, a fibrin-specific contrast agent: initial results in patients. *Eur Radiol* 2008;18:1995-2005.
44. Hays AG, Hirsch GA, Kelle S, Gerstenblith G, Weiss RG, Stuber M. Noninvasive visualization of coronary artery endothelial function in healthy subjects and in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1657-65.
45. Kelle S, Hays AG, Hirsch GA, et al. Coronary artery distensibility assessed by 3.0 Tesla coronary magnetic resonance imaging in subjects with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2011;108:491-7.

## 6. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Eckart Fleck gilt mein besonderer Dank. Seine kontinuierliche Unterstützung durch kritische Diskussionen sowie die am Deutschen Herzzentrum Berlin vorhandenen Möglichkeiten haben meine wissenschaftlichen Arbeiten gefördert und geprägt.

Herrn Prof. Dr. Eike Nagel danke ich für seine freundschaftliche Unterstützung und seine Ermutigung zu wissenschaftlichen Projekten.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Matthias Stuber, der mich während meines Aufenthaltes an der Johns Hopkins University (Baltimore, USA) wissenschaftlich gefördert und begleitet hat. Ihm und seinen Kolleginnen und Kollegen danke ich für die gemeinsamen Projekte und für Ihre Freundschaft.

Meinen Kolleginnen und Kollegen vom Deutschen Herzzentrum Berlin und an den Arbeiten beteiligten Doktorandinnen danke ich für Ihre Hilfsbereitschaft und die Durchführung gemeinsamer Projekte.

Meine Familie hat meinen beruflichen Weg und meine wissenschaftlichen Arbeiten mit großem Interesse verfolgt, mich ermutigt und bestärkt.

Dafür danke ich Ihnen von Herzen.

## 7.

### Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HaboMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde.
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum: 25. Januar 2012

Dr. Sebastian Kelle