

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

Habilitationsschrift

**Stellenwert der Magnetresonanz Koronarangiographie
in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung**

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Frau Dr. med. Cosima Jahnke
aus Mannheim

1. Gutachter: Prof. Dr. Georg Ertl (Würzburg)
2. Gutachter: Prof. Dr. Jörg Barkhausen (Lübeck)

Öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag: 26.01.2009

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	- 4 -
2	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	- 11 -
2.1	MR-Koronarangiographie: Verfahren zur Bewegungskorrektur	- 11 -
2.1.1	Evaluation der koronaren Ruhephasen sowie der Atemanhaltekapazität	- 11 -
2.1.2	Automatische Detektion der kardialen Ruhephase	- 14 -
2.1.3	Einfluss der Herzfrequenzvariabilität auf die Bildqualität der MR-Koronarangiographie	- 17 -
2.1.4	Einfluss der Atemkorrektur auf Bildqualität und diagnostische Wertigkeit der MR-Koronarangiographie	- 19 -
2.1.5	Verbesserte Bewegungskorrektur durch Optimierung der Navigatortechnik.....	- 22 -
2.2	Sequenzoptimierung der MR-Koronarangiographie	- 24 -
2.2.1	Vergleich von radialer und kartesischer Bilddatenakquisition	- 24 -
2.2.2	'Whole Heart' MR-Koronarangiographie zur Darstellung des gesamten Koronararterienbaumes in einer MR-Bildgebungssequenz.....	- 27 -
2.3	Darstellung der Gefäßwand zur Charakterisierung atherosklerotischer Plaques	- 30 -
3	ZUSAMMENFASSUNG	- 33 -
4	LITERATURVERZEICHNIS.....	- 36 -
5	ABKÜRZUNGEN	- 39 -
6	WISSENSCHAFTLICHE KOOPERATIONEN.....	- 40 -
7	DANKSAGUNG	- 41 -
8	ERKLÄRUNG	- 42 -

1 Einleitung

Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) hat in den letzten Jahren rasante Fortschritte erfahren und sich inzwischen zu einem in die klinische Routine eingebundenen diagnostischen Verfahren entwickelt. Die CMR bietet die einzigartige Möglichkeit, verschiedene diagnostische Module in einem einzigen Untersuchungsgang zu kombinieren und ein für den jeweiligen Patienten adaptiertes Untersuchungsprotokoll zu erstellen. Zur Diagnostik der koronaren Herzerkrankung mit der CMR bieten sich aufgrund ihrer hohen diagnostischen Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit insbesondere die pharmakologischen Belastungsuntersuchungen zum Nachweis myokardialer Ischämieereaktionen an^{1, 2}. Wünschenswert wäre jedoch zusätzlich zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen auch eine direkte Visualisierung der Koronarmorphologie. Neben der Abbildung luminaler Veränderungen und Quantifizierung epikardialer Koronarstenosen besitzt die CMR darüberhinaus das Potential, die koronare Gefäßwand darzustellen und bei Vorliegen von atherosklerotischen Plaqueläsionen deren Komponenten zu charakterisieren. Daher würde eine MR-Koronarangiographie mit hoher diagnostischer Zuverlässigkeit für die Detektion von Koronarstenosen in Kombination mit der Darstellung von Plaqueläsionen die kardiovaskuläre Diagnostik sinnvoll ergänzen und könnte zu einer verbesserten Risikostratifizierung der Patienten einen relevanten Beitrag liefern. Da sich diese diagnostischen Informationen ohne Strahlenbelastung und ohne Gabe von Kontrastmitteln erzielen lassen, stellt die CMR insbesondere für serielle Verlaufsuntersuchungen von Patienten ein vorteilhaftes Verfahren dar. Zukünftig lässt zudem das nicht-invasive in-vivo Monitoring des zeitlichen Ablaufes atherosklerotischer Veränderungen ein tieferes Verständnis der zugrunde liegenden pathophysiologischen Abläufe erwarten.

Derzeit stellt die MR-Koronarangiographie allerdings noch eine große technische Herausforderung dar: luminale Signalintensitätsverluste und die extensive Bewegung der schmalkalibrigen Koronargefäße erschweren die zuverlässige Abbildung insbesondere im Bereich der distalen Gefäßabschnitte. Eine weitere Optimierung der MR-Koronarangiographie ist somit zunächst notwendig, um eine valide Beurteilung luminaler Veränderungen sowie der koronaren Gefäßwand zu ermöglichen.

Magnetresonanz-Koronarangiographie

Die invasive Herzkatheteruntersuchung gilt als die Methode der Wahl zur direkten Darstellung der Koronararterien und zur Detektion und Quantifizierung luminaler Engen. Jedoch ist sie mit einer Reihe von Nachteilen verbunden (Nephrotoxizität des Kontrastmittels, Strahlenbelastung, Kostenaufwand, Hospitalisation etc.). Die Komplikationsrate ist zwar insgesamt gering, trotzdem ist der Eingriff mit dem Risiko schwerwiegender Komplikationen insbesondere hinsichtlich der arteriellen Punktionsstelle und arterieller Embolisationen behaftet³. In 30-60% der Fälle handelt es sich um ausschliesslich diagnostische Koronarangiographien, die keine weitere interventionelle Therapie zur Folge haben^{4, 5}. Die Weiterentwicklung nicht-invasiver Verfahren mit hoher diagnostischer Zuverlässigkeit zur morphologischen und funktionellen Beurteilung einer koronaren Herzerkrankung würde somit einen wesentlichen Bestandteil eines verbesserten Patientenmanagements darstellen.

Die Herausforderungen der nicht-invasiven Koronardarstellung liegen vor allem in dem geringen Diameter (2-5mm) und stark gewundenem Verlauf der Herzkranzgefäße in Kombination mit schneller und extensiver Bewegung während des kardialen Zyklus. Da im allgemeinen Koronargefäße ab einem Diameter von 2mm einer Revaskularisation zugänglich sind, ist eine hohe räumliche Auflösung der MR-Koronarangiographie zu fordern: für eine akkurate Stenosedetektion mit Differenzierung des koronararteriellen Lumens und der Gefäßwand muss die räumliche Auflösung im Submillimeterbereich liegen. Aufgrund der schnellen Bewegung der Herzkranzgefäße während des kardialen Zyklus ist auch eine hohe zeitliche Auflösung unabdingbar. So sind beispielsweise selbst während der invasiven Koronarangiographie einzelne Bildphasen durch Bewegungsartefakte in der Kantenschärfe eingeschränkt ('blurring'), trotz hoher zeitlicher Auflösung digitaler Röntgenanlagen (4 bis 8ms, Abb. 1).

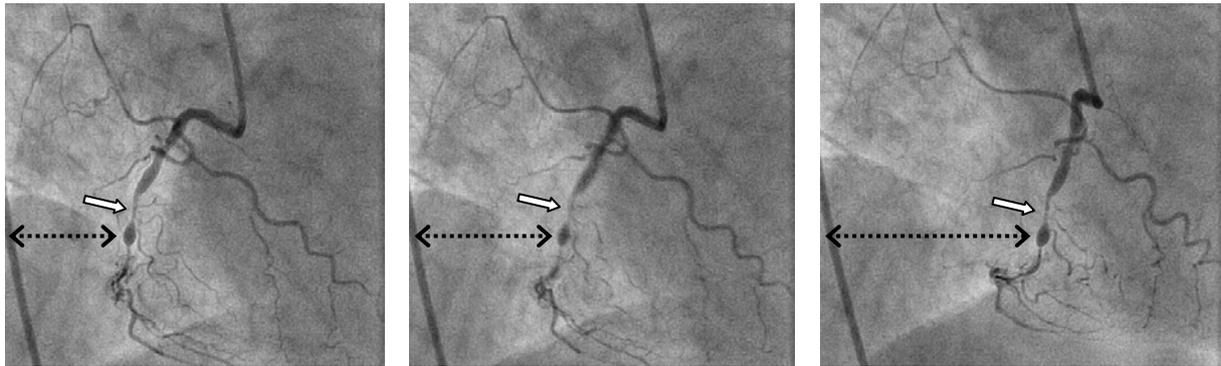


Abbildung 1: Die schnelle und extensive Bewegung insbesondere der rechten Koronararterie während des kardialen Zyklus (schwarzer Pfeil) führt zur Unschärfe der Gefäßkanten (Mitte) und kann damit die Stenosedetektion erschweren (weisser Pfeil).

Während die zwei-dimensionale invasive Koronarangiographie die zeitliche Dimension berücksichtigt und die Koronararterien während der Kontrastmittelinjektion nahezu in Echtzeit abbildet, werden in der nicht-invasiven Koronarangiographie drei-dimensionale Standbilder der epikardialen Koronararterien erzeugt. Aufgrund des unterschiedlichen methodischen Ansatzes wird die Notwendigkeit der Beschränkung der Bilddatenakquisition auf die relativen Stillstandsphasen der Koronararterien deutlich ('motion freezing').

Die geforderte Kombination aus einer hohen räumlichen und einer hohen zeitlichen Auflösung führt insgesamt zu einer deutlichen Signalreduktion aus dem koronararteriellen Gefäßlumen (Abb. 2), da sich das Signal-zu-Rausch Verhältnis direkt proportional zur Voxelgröße und zur Wurzel aus der Messzeit verhält.

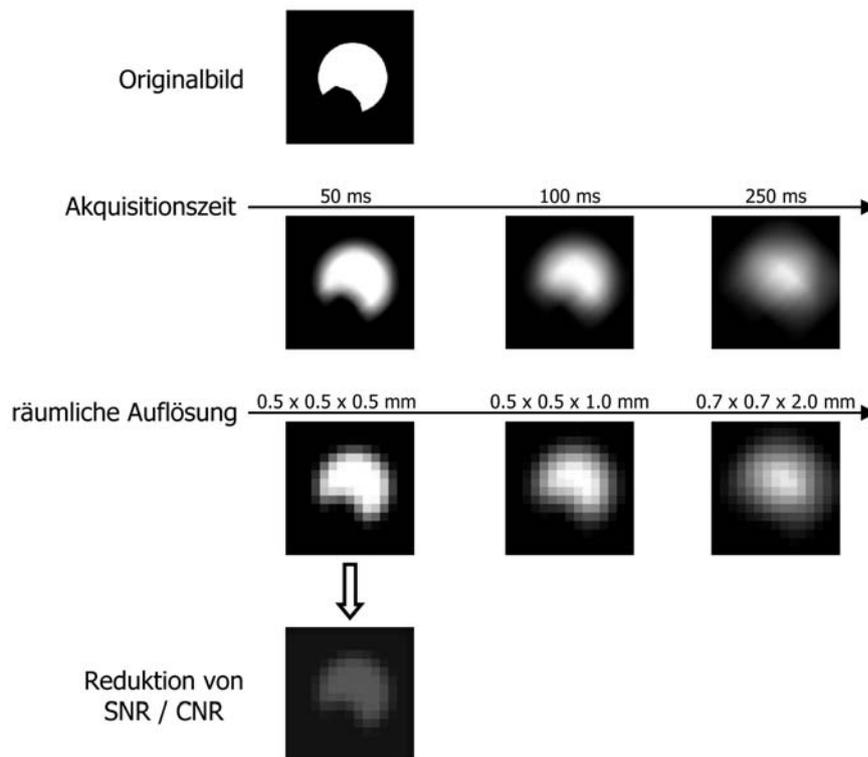


Abbildung 2: Die Verlängerung der Akquisitionsdauer pro Herzschlag führt zur Kantenunschärfe des Gefäßes ('blurring') und kann somit die Stenosedetektion erschweren oder unmöglich machen. Ebenso führt die Reduktion der räumlichen Auflösung zu ungenügender Detailinformation luminaler Einengungen. Die gemeinsame Anforderung einer hohen zeitlichen Auflösung (kurze Akquisitionsdauer) und einer hohen räumlichen Auflösung führt in der nativen koronaren MR-Angiographie zu einer Abnahme des Signal-zu-Rausch (SNR) und des Kontrast-zu-Rausch (CNR) Verhältnisses.

Die derzeitigen Limitationen der MR-Koronarangiographie bestehen daher in einem geringen Signal aus dem koronararteriellen Lumen, langen Untersuchungszeiten sowie Bewegungsartefakten durch kardiale Kontraktion/Relaxation und die Atmung. Eine Optimierung der MR-Bildgebung für die Koronarangiographie erfolgte bisher insbesondere im Hinblick auf eine Verbesserung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses und eine Verkürzung der Untersuchungszeiten; diesbezüglich wurden in den letzten Jahren verschiedene Ansätze erprobt:

Entwicklung neuer Kardio-Spulen: Eine Optimierung der kardialen MR-Bildgebung konnte mit der Weiterentwicklung der Hardware und Einführung von sog. Phased-Array Kardio-Spulen erreicht werden: durch die Verwendung von mehreren Spulenelementen (bis 5 Spulenelemente in der kardialen Routineanwendung) mit kleinem Spulendiameter wird eine Steigerung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses erzielt, da sich das SNR umgekehrt proportional zum Spulendurchmesser verhält.

Entwicklung neuer Sequenzen: Mit der Entwicklung der steady-state free precession (SSFP) Sequenz konnte eine deutliche Verbesserung der Bildqualität erzielt werden. Erste Ergebnisse

für die MR-Koronarangiographie erwiesen sich als vielversprechend: vorteilhaft sind insbesondere das hohe Signal-zu-Rausch Verhältnis und der hohe Kontrast; zusätzlich verbessern die SSFP-Sequenzen durch das inhärent hohe Blutsignal die Definition der Gefäßkanten^{6,7}.

Schnelle Bilddatenakquisition: Kurze Messzeiten sind für eine routinemäßige Applikation der MR-Koronarangiographie wichtig, da sie die Patientenakzeptanz erhöhen und somit Artefakte durch die Patientenbewegung reduzieren. Eine Reduktion der Messzeiten kann unter anderem mit ultraschneller Bildgebung wie Echo-Planar-Technik⁸ und/oder paralleler Bildgebung wie sensitivity encoding (SENSE)⁹ erreicht werden. Bei der Echo-Planaren Bildgebung (EPI) wird der k-Raum ultraschnell und effizient ausgelesen. Ein Nachteil von EPI ist die Anfälligkeit für Fluss- und Suszeptibilitätsartefakte. Durch die Kombination einer segmentierten Gradienten-Echosequenz mit einem EPI-Auslesezug können diese Fehler minimiert werden¹⁰. Die parallele Bildgebung (SENSE) nutzt zur Messzeitreduktion die unterschiedlichen Sensitivitäten der einzelnen Spulenelemente und kann mit nahezu jeder beliebigen MR-Sequenz kombiniert werden.

Gabe von Kontrastmitteln: Zur Erhöhung des Signals aus dem koronararteriellen Lumen erscheint die Gabe von Kontrastmitteln naheliegend. Erste tierexperimentelle Studien konnten durch die Gabe von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln und damit einhergehender Verkürzung der T1-Relaxationszeiten eine Verbesserung von Signal und Kontrast mit einem Anstieg der sichtbaren Gefäßlänge nachweisen¹¹. Die Bilddatenakquisition erfolgte während der initialen Kontrastmittelpassage ('first-pass'). Um während der für Patientenuntersuchungen notwendigen längeren Messzeiten ein homogen hohes Signal aus den Koronararterien zu erhalten, ist die Gabe von intravaskulären Kontrastmitteln am erfolgversprechendsten: in ersten Studien konnte neben dem Anstieg von Signal und Kontrast auch eine verbesserte Kantenschärfe nachgewiesen werden¹². Die klinische Erfahrung mit intravaskulären Kontrastmitteln für die MR-Koronarangiographie beschränkt sich bisher allerdings auf einzelne Phase I und II Studien. Für den Einsatz am Patienten außerhalb klinischer Studien ist die Verwendung derartiger MR-Kontrastmittel daher aufgrund der fehlenden Zulassung limitiert.

Bisher gelang mit der MR-Koronarangiographie in selektierten Patientenpopulationen die zuverlässige Darstellung und erfolgreiche Stenosedetektion im Bereich der proximalen und mittleren Gefäßabschnitte^{13, 14}. Für den klinischen Einsatz der MR-Koronarangiographie sind somit weitere Verbesserungen zur zuverlässigen Erfassung auch distaler Segmente und Seitenäste notwendig. In unbewegten Organen (z.B. zentrales Nervensystem) ist die räumlich hochaufgelöste Abbildung selbst kleinster Strukturen für die Magnetresonanztomographie

problemlos möglich, so dass das Einfrieren der Koronarbewegung als Grundlage der MR-Koronarangiographie eine entscheidende Rolle zu spielen scheint. Für eine weitere Optimierung der MR-Koronarangiographie steht daher eine effektive Kompensation von kardial und respiratorisch bedingter Koronarbewegung im Vordergrund.

Charakterisierung atherosklerotischer Plaques

Neben der morphologischen Darstellung des koronararteriellen Lumens bietet die MR-Koronarangiographie die Möglichkeit, im gleichen Untersuchungsgang auch Informationen über die koronararterielle Gefäßwand zu gewinnen¹⁵. Die Detektion atherosklerotischer Plaques kann relevante Informationen zur Risikostratifizierung und damit auch für das weitere therapeutische Procedere liefern. So ist beispielsweise für das akute Koronarsyndrom beschrieben, dass das Risiko einer Plaqueruptur mehr von der Plaquemorphologie und -komposition abhängt als von dem Ausmaß der plaquebedingten luminalen Stenosierung. Invasive angiographische Studien belegten, dass die meisten zu einem Myokardinfarkt führenden Plaques weniger als 70% stenosierend sind¹⁶. Die verschiedenen histologischen Typen des sogenannten vulnerablen Plaque wurden von Naghavi et al. detailliert beschrieben: rupturgefährdete Plaques mit großem Lipidgehalt und dünner fibröser Oberfläche, erosionsgefährdete Plaques mit Proteoglykanmatrix, eingeblutete Plaques, kalzifizierte Plaques sowie chronisch stenosierende Plaques mit ausgeprägter Kalzifizierung, thrombotischem Anteil und exzentrischem Lumen^{17, 18}.

Untersuchungen an der Aorta und den hirnversorgenden Gefäßen wiesen nach, dass MR-Bildgebungsansätze mit hoher räumlicher Auflösung und hohem Weichteilkontrast (T1-, T2-, Protonendichte-, Diffusions-, Magnetization-Transfer- (MTF) gewichtete Sequenzen u.a.) neben der Struktur auch die Zusammensetzung des Plaque (fettiger Plaque, Fibrose, Hämorrhagie etc.) darstellen können. Die unterschiedlichen Signalintensitäten der einzelnen Plaquekomponenten in Abhängigkeit von der MR-Sequenz wurden bereits beschrieben^{19, 20}.

Die gleichzeitige Erfassung von koronararteriellem Lumen, Wanddicke und Plaquekonfiguration bietet somit das Potential zur Früherfassung atherosklerotischer Koronarveränderungen mit der Möglichkeit einer verbesserten Prognoseabschätzung von Patienten mit bekannter oder vermuteter koronarer Herzerkrankung²¹. Ein serielles nicht-invasives in-vivo Monitoring atherosklerotischer Gefäßveränderungen könnte zudem einen entscheidenden Beitrag für eine effektive Verlaufsbeurteilung pharmakologischer Therapien leisten.

Die Forschungsprojekte der vorliegenden Habilitationsschrift beschäftigten sich mit verschiedenen Ansätzen zur Optimierung der MR-Koronarangiographie und der

Gefäßwanddarstellung. Der Schwerpunkt der Arbeiten lag hierbei auf einer verbesserten Kompensation der Koronarbewegung. Die Zielsetzungen umfassten:

1. die Kompensation der Koronarbewegung durch kardiale Kontraktion,
2. die Kompensation der Koronarbewegung durch die Atmung,
3. die Evaluation von MR-Bildgebungssequenzen, welche k-Raum Trajektorien mit geringerer Anfälligkeit für Bewegungsartefakte nutzen, und
4. den Einsatz der Ultrahochfeld-MR-Bildgebung bei 7.0 Tesla zur mikroskopischen Darstellung und Charakterisierung von arteriellen Gefäßwänden.

2 Ergebnisse und Diskussion

2.1 MR-Koronarangiographie: Verfahren zur Bewegungskorrektur

2.1.1 Evaluation der koronaren Ruhephasen sowie der Atemanhaltekapazität

Für die optimierte nicht-invasive Koronarangiographie mittels Magnetresonanztomographie oder Computertomographie (CT) ist eine effektive Kompensation der Koronarbewegung essentiell. Während in der CT-Koronarangiographie für den Ausgleich der Atembewegung prinzipiell die Atemanhalte-Technik eingesetzt wird, stehen in der MR-Koronarangiographie zusätzlich Navigatorstechniken mit freier Atmung des Patienten zur Verfügung. Für den Ausgleich der kardialen Kontraktionsbewegung nutzen beide Modalitäten die Beschränkung der Bilddatenakquisition auf Intervalle eines relativen Koronarstillstands. Um diese Intervalle zu verlängern, wird bei der CT-Koronarangiographie vor der Untersuchung routinemäßig die Herzfrequenz durch die Gabe eines β -Blockers unter 60/min gesenkt.

Für die effektive Kompensation der durch kardiale Kontraktion/Relaxation und durch die Atmung induzierten Koronarbewegung müssen deren einzelne Komponenten differenziert ermittelt werden. Wir haben in einer Patientenstudie mit großer Fallzahl die Koronarbewegung während des kardialen Zyklus evaluiert; zusätzlich wurden die Atemanhaltekapazität sowie Muster und Ausmaß einer eventuell fortbestehenden Zwerchfellbewegung während des Atemstoppmanövers analysiert. Darüberhinaus wurde der Effekt einer pharmakologischen Herzfrequenzreduktion durch intravenöse β -Blocker Gabe auf die koronaren Ruhephasen evaluiert. Es wurden 210 konsekutive Patienten untersucht. Zur Bestimmung der Atemanhaltekapazität sowie der realen Zwerchfellbewegung während des Atemstopps wurde eine Echtzeit-Navigatorsequenz verwendet: ein ein-dimensionales Messfeld über dem rechten Hemidiaphragma in kranio-kaudaler Richtung zeichnete die Leber-/Lungengrenze während freier Atmung und während des nachfolgenden Atemstopps auf. Die maximale Atemanhaltekapazität wurde als kontinuierliche end-expiratorische Plateauphase definiert (Abb. 3).

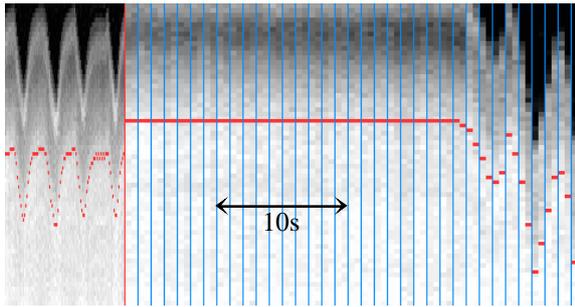


Abbildung 3: Navigator-Sequenz mit Darstellung der Leber-/Lungengrenze zunächst während freier Atmung und nachfolgend während des Atemstopps. Während des Atemstopps wird bei diesem Patienten eine Plateauphase ohne jegliche Zwerchfellbewegung verzeichnet, die Atemhaltekapazität liegt bei 26 Sekunden.

Für die Erfassung der koronaren Ruhephasen wurde eine zeitlich hochaufgelöste cine-Aufnahme (40 Phasen/Herzschlag) in der Geometrie eines konventionellen 4-Kammerblicks verwendet. Der Querschnitt der linken und rechten Koronararterie kommt hierbei in den atrioventrikulären Gruben zur Darstellung. Nach Markierung der Zielregion ('region of interest', ROI) über dem Gefäß-Querschnitt wurde die maximale Ruhephase als die Phase definiert, in der der Gefäßquerschnitt vollständig innerhalb dieser ROI lag (Abb. 4). Zusätzlich wurde in 25 Patienten diese Aufnahme vor und nach der intravenösen Gabe eines β -Blockers zur Reduktion der Herzfrequenz auf unter 60/min durchgeführt.

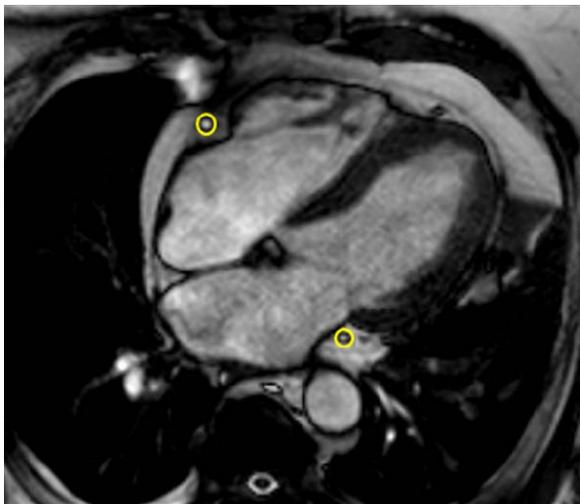


Abb. 4: Visuelle Bestimmung der koronaren Ruhephasen: eine 'region of interest' (ROI) wird in einem mid-diastolischen Phasenbild über den Gefäßquerschnitt der linken und rechten Koronararterie gelegt; die Ruhephase ist jeweils durch ein vollständiges Verbleiben des Koronar-Querschnitts innerhalb der ROI während der nachfolgenden Phasenbilder definiert.

In der Auswertung konnten vier verschiedene Atemmuster während eines Atemstopps charakterisiert werden: in 55% der Patienten zeigte sich eine vollständige Plateau-Phase, in 12% der Patienten wurde ein initialer Zwerchfelldrift gefolgt von einer Plateau-Phase beobachtet, in

19% der Patienten trat ein kontinuierlicher Zwerchfelldrift ohne eine abgrenzbare Plateau-Phase auf und in 14% der Patienten zeigte sich eine komplett irreguläre Zwerchfellbewegung während des Atemstopps. Die maximale Atemanhaltekapazität lag bei 29 ± 13 s.

Hinsichtlich der koronaren Ruhephasen zeigte sich für die linke Koronararterie eine signifikant längere Ruhephase mit signifikant früherem Beginn im kardialen Zyklus im Vergleich zur rechten Koronararterie. Es ergab sich jedoch nur eine schwache Korrelation zwischen der Dauer der koronaren Ruhephasen und der Herzfrequenz. Durch die intravenöse Gabe eines β -Blockers und konsekutiver Reduktion der Herzfrequenz konnte eine signifikante Verlängerung beider koronarer Ruhephasen verzeichnet werden.

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die Atemanhaltetechnik zum einen durch die eingeschränkte Atemanhaltekapazität der Patienten und zum anderen durch den relativ hohen Anteil fortbestehender Zwerchfellbewegung während eines Atemstopps limitiert ist. Die koronaren Ruhephasen wiesen eine große Variabilität innerhalb der Patientenpopulation auf mit signifikanten Unterschieden für die linke und rechte Koronararterie. Für die MR-Koronarangiographie ist eine vorherige individuelle Bestimmung der jeweiligen Ruhephasen daher entscheidend. Durch die Gabe eines β -Blockers können die koronaren Ruhephasen signifikant verlängert werden mit einer daraus resultierenden Reduktion der Gesamtuntersuchungszeit.

Eigene Referenz:

Jahnke C, Paetsch I, Achenbach S, Schnackenburg B, Gebker R, Fleck E, Nagel E. Coronary MR imaging: breath-hold capability and patterns, coronary artery rest periods, and beta-blocker use. *Radiology*. 2006; 239: 71-8.

2.1.2 Automatische Detektion der kardialen Ruhephase

Die Bewegungskompensation für den Herzschlag erfolgt während der MR-Koronarangiographie durch eine elektrokardiographische Triggerung mit Beschränkung der Akquisitionszeit auf die jeweilige koronare Ruhephase. Solche Ruhephasen treten während der End-Systole und der Mid-Diastole auf, wobei die mid-diastolische Ruhephase insbesondere bei niedrigeren Herzfrequenzen eine längere Dauer aufweist und daher bevorzugt wird. Aufgrund der in der vorangegangenen Arbeit dokumentierten großen Variabilität der koronaren Ruhephasen ist eine individuelle Bestimmung der jeweiligen koronaren Ruhephase für die MR-Koronarangiographie anzuraten, denn die sorgfältige Auswahl des Akquisitionsfensters innerhalb des kardialen Zyklus ist von entscheidender Bedeutung, um ein möglichst vollständiges 'Einfrieren' der Koronarbewegung zu erzielen. Bislang wurde für die MR-Koronarangiographie die Ruhephase entweder visuell bestimmt oder aus der elektrokardiographischen Erfassung und damit aus der Dauer des RR-Intervalls abgeschätzt²². Es konnte bereits gezeigt werden, dass die visuelle und damit individuell auf den jeweiligen Patienten abgestimmte Bestimmung der mechanischen Stillstandsphase einer empirischen Berechnung aus EKG-basierten Formeln überlegen ist²³.

Die visuelle Bestimmung der koronaren Ruhephasen erfolgt wie oben angegeben (siehe Abb. 4) über eine zeitlich hochaufgelöste cine MR-Aufnahme (zeitliche Auflösung: 20ms) in der Geometrie eines 4-Kammerblicks. Visuell werden Start- und Endpunkt der mid-diastolischen koronaren Stillstandsphasen festgelegt. Die für die rechte und linke Koronararterie separat ermittelten Stillstandsphasen definieren die jeweilige optimale Akquisitionszeit im kardialen Zyklus für die folgende räumlich hochaufgelöste drei-dimensionale MR-Koronarangiographie. Während der so gewählten Akquisitionszeit erfolgt keine bzw. nur minimale Koronarbewegung, so dass die korrekte Wahl des Akquisitionsfensters ein nahezu komplettes Einfrieren der Koronarbewegung ermöglicht und damit zu hoher Gefäßkantenschärfe führt.

Nachteile dieses visuellen Verfahrens sind die Untersucherabhängigkeit und der Zeitaufwand. Zudem haben die neueren Ansätze der MR-Koronarangiographie das Ziel, den gesamten Koronarbaum in einem einzigen drei-dimensionalen Datensatz abzubilden (sog. 'whole heart'-Koronarangiographie), so dass die Bestimmung einer gemeinsamen 'kardialen' Ruhephase mit gleichzeitigem relativen Stillstand von linker und rechter Koronararterie erforderlich ist. Dies ist nur während eines Zeitraums entsprechend der Schnittmenge der beiden koronaren Ruhephasen gegeben.

Zur Vereinfachung der Auswahl des optimalen Akquisitionsfensters evaluierten wir einen neuen Ansatz zur automatischen Detektion der kardialen Ruhephase im Vergleich zur konventionellen visuellen Bestimmung der beiden separaten koronaren Ruhephasen. Dieser neue Ansatz beruht auf den globalen Kreuzkorrelationen der Bilddaten konsekutiver Phasenbilder und kann in jede beliebige

cine-MR-Sequenz implementiert werden. Die Kreuzkorrelationen berechnen hierbei die Übereinstimmung der Bilddatenpunkte aufeinanderfolgender Phasenbilder, d.h. je höher die Kreuzkorrelationswerte umso geringer die Bewegung zwischen zwei konsekutiven Phasenbildern.

In 135 konsekutiven Patienten aus der klinischen MR-Routine wurde ein zeitlich hochaufgelöster cine-Scan (40 Phasen/Herzzyklus) in 4-Kammer-Geometrie akquiriert. Die Ruhephasen der rechten und linken Koronararterie wurden nach konventionellem Vorgehen visuell bestimmt und die Schnittmenge der beiden Ruhephasen als 'gemeinsame koronare' Ruhephase berechnet. Zusätzlich wurden anhand des neu implementierten Ansatzes automatisch die Kreuzkorrelationen aufeinanderfolgender Phasenbilder in einem Graphen auf der Konsole des MR-Scanners zur direkten Ablesung der kardialen Ruhephase angegeben (Abb. 5).

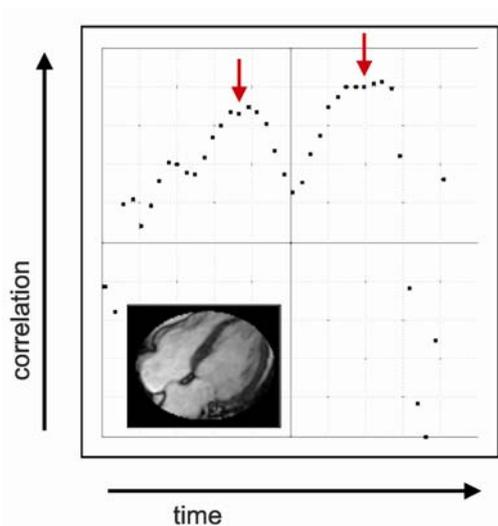
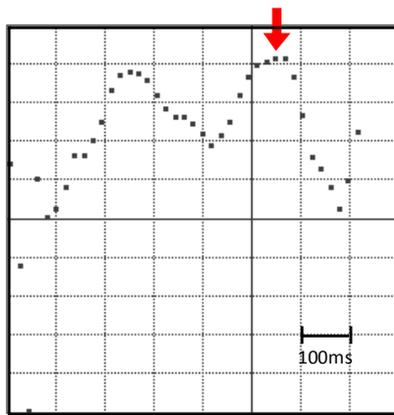


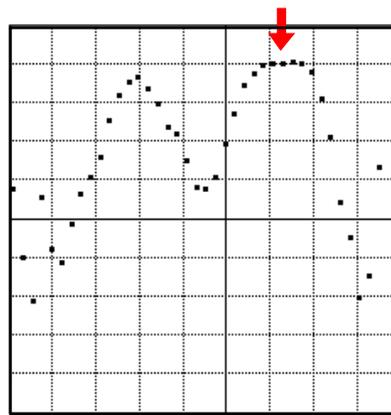
Abb. 5: Automatisch angezeigter Graph der Kreuzkorrelationswerte aufeinanderfolgender Phasenbilder während eines kardialen Zyklus zum direkten Ablesen der kardialen Ruhephase. Je höher die Korrelationswerte, desto geringer die Bewegung zwischen zwei konsekutiven Phasenbildern, d.h. die beiden Plateauphasen mit den höchsten Korrelationswerten repräsentieren den relativen kardialen Stillstand in der End-Systole und der Mid-Diastole (Pfeile). Das Shim-Volumen dient hierbei als Korrelationskernel (inlay) auf welchen die Bewegungserfassung eingegrenzt wird.

In der konventionellen visuellen Bestimmung konnte bestätigt werden, dass die Ruhephase der linken Koronararterie signifikant länger dauerte und signifikant früher innerhalb des kardialen Zyklus begann als die Ruhephase der rechten Koronararterie. Die Schnittmenge der koronaren Ruhephasen (=gemeinsame koronare Ruhephase) war deutlich kürzer und begann später im kardialen Zyklus als die einzelnen koronaren Ruhephasen. Die automatisch bestimmte kardiale Ruhephase wies eine exzellente Korrelation mit der visuell bestimmten, gemeinsamen koronaren Ruhephase auf sowohl hinsichtlich Beginn ($r=0.99$) als auch Dauer ($r=0.93$) im kardialen Zyklus.

Im selben Patienten konnte mit der Kreuzkorrelationsmethode durch die Gabe eines β -Blockers eine deutliche Verlängerung der mid-diastolischen kardialen Ruhephase nachgewiesen werden (Abb. 6).



Ruhe-Herzfrequenz: 80/min



Herzfrequenz nach β -Blocker
Gabe: 66/min

Abb. 6: Darstellung der Ruhephasen vor und nach Gabe eines β -Blockers. Nach Reduktion der Herzfrequenz zeigte sich eine signifikante Verlängerung der mid-diastolischen Ruhephase von 80ms auf 120ms (Pfeile).

Das hier vorgestellte, neue Kreuzkorrelations-Verfahren zur Bestimmung der kardialen Ruhephase stellt somit eine valide Alternative zur konventionellen visuellen Bestimmung der koronaren Stillstandsphasen dar und ist aufgrund seiner Benutzerunabhängigkeit und Zeitersparnis dem konventionellen Vorgehen überlegen: Beginn und Dauer der kardialen Ruhephase können direkt von einem auf der Konsole des Scanners angezeigten Graphen abgelesen werden. Außerdem ist für die 'whole heart' Koronarangiographie mit Abbildung des gesamten Koronarbaums in einem Bilddatensatz die Bestimmung einer gemeinsamen Ruhephase Voraussetzung; hier erweist sich die automatische Kreuzkorrelationsmethode zur Messung der kardialen Ruhephase als rasch, unkompliziert und objektiv.

Eigene Referenz:

Jahnke C, Paetsch I, Nehrke K, Schnackenburg B, Bornstedt A, Gebker R, Fleck E, Nagel E. A new approach for rapid assessment of the cardiac rest period for coronary MRA. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2005; 7: 395-9.

2.1.3 Einfluss der Herzfrequenzvariabilität auf die Bildqualität der MR-Koronarangiographie

Die Bilddatenakquisition für die MR-Koronarangiographie erfolgt über eine elektrokardiographische Triggerung auf die R-Zacke mit nachfolgender mid-diastolischer Datenakquisition während der zuvor bestimmten koronaren Ruhephase (Abb. 7). Ein regelmäßiger Sinusrhythmus mit gleichbleibender Länge der RR-Intervalle spielt daher eine entscheidende Rolle für eine hohe diagnostische Bildqualität.

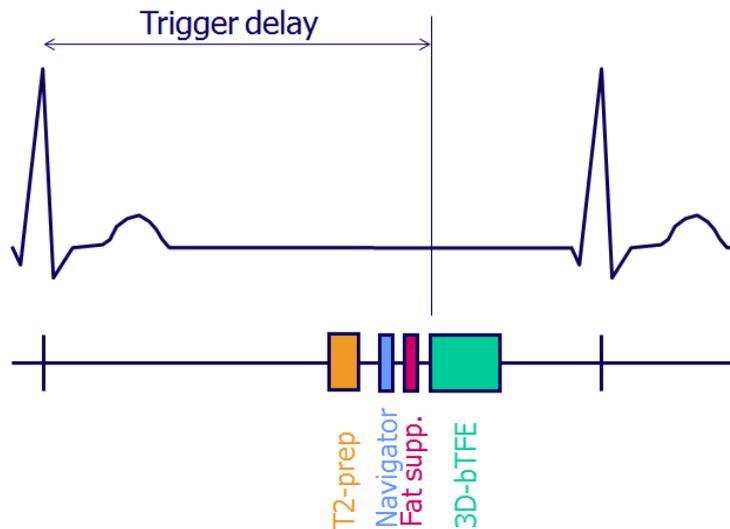


Abb. 7: Schematische Darstellung der Datenakquisition für die MR-Koronarangiographie während eines RR-Intervalls. Die Bilddaten für die MR-Koronarangiographie (3D-bTFE Scan) werden während der zuvor bestimmten mid-diastolischen koronaren Ruhephase akquiriert nach Schaltung der erforderlichen Vorpulse (T2-preparation, Navigator- und Fettsuppressions-Vorpuls).

Bei 10-20% aller MR-Koronarangiographien wird von einer nicht-diagnostischen Bildqualität berichtet, so dass neben der optimalen Adaptation der Korrekturmechanismen für die kardiale und respiratorisch induzierte Koronarbewegung weitere Faktoren entscheidenden Einfluss auf die Bildqualität zu nehmen scheinen. Relevant sind beispielsweise während der Messzeit auftretende kardiale Arrhythmien (Extrasystolen, physiologische Herzfrequenzvariabilität) mit signifikanter Änderung der RR-Intervalldauer. Diesbezüglich wurden bereits Kompensationstechniken entwickelt und in gesunden Probanden konnte eine Verbesserung der Bildqualität unter Verwendung eines Algorithmus zur Arrhythmie-Unterdrückung dokumentiert werden²⁴. In der vorliegenden Patientenstudie haben wir den Einfluss der Herzfrequenzvariabilität bei dokumentiertem Sinusrhythmus auf die Bildqualität der MR-Koronarangiographie untersucht und zu anderen bereits bekannten Einflußgrößen (effektive Scanzeit, Effizienz des Navigators, mittlere Herzfrequenz, Akquisitionsdauer/RR-Intervall) in Relation gesetzt.

Es wurde bei 70 Patienten eine MR-Koronarangiographie mit Darstellung der linken oder rechten Koronararterie durchgeführt. Die Akquisitionsdauer wurde individuell an die zuvor visuell bestimmte Ruhephase der jeweiligen Koronararterie adaptiert. Die Korrektur der Atembewegung erfolgte über die Navigatortechnik bei freier Atmung des Patienten mit Beschränkung der Datenakquisition auf die End-Expiration (siehe auch Abb. 8). Die Navigatoreffizienz wurde als Verhältnis der Anzahl der akzeptierten zur Anzahl der gesamten Navigator-Akquisitionen definiert. Zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität wurden alle RR-Intervalle während des Koronarscans mittels eigenentwickelter Software registriert und Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Die Herzfrequenzvariabilität wurde als prozentualer Anteil der Standardabweichung vom Mittelwert aller RR-Intervalle definiert. Die mittlere Herzfrequenz und die Gesamtmesszeit wurden dokumentiert. Zwei unabhängige Untersucher bewerteten die Bildqualität der MR-Koronarangiographien. In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss von Gesamtmesszeit, Navigatoreffizienz, Herzfrequenzvariabilität und Akquisitionsdauer auf die Bildqualität der MR-Koronarangiographie. In der multivariaten Analyse erwies sich nur noch der Einfluss von Navigatoreffizienz, Herzfrequenzvariabilität und Akquisitionsdauer als signifikant, wobei die Navigatoreffizienz den stärksten Vorhersagewert auf die Bildqualität aufwies. In einer Subgruppenanalyse wurde in allen Patienten mit einer Navigatoreffizienz >60% eine gute Bildqualität dokumentiert. In den Patienten mit limitierter Navigatoreffizienz (<60%) stellte die Herzfrequenzvariabilität den einzigen verbleibenden unabhängigen Prädiktor für die Bildqualität dar (multivariate Regressionsanalyse).

Wir konnten somit zeigen, dass Navigatoreffizienz, Akquisitionszeit und Herzfrequenzvariabilität entscheidende Parameter für die Bildqualität der MR-Koronarangiographie sind, wobei die Navigatoreffizienz den wichtigsten Prädiktor darstellt. In Patienten mit eingeschränkter Navigatoreffizienz ist die Herzfrequenzvariabilität der einzige verbleibende Prädiktor für die Bildqualität. Für eine optimierte Bildgebung der MR-Koronarangiographie sollte neben einer Verbesserung der Navigatortechnik mit Anstieg der Effizienz, wie z.B. über '3D motion adapted gating'^{25, 26}, daher zukünftig auch eine Kompensation der Herzfrequenzvariabilität angestrebt werden. Neben technischen Weiterentwicklungen, wie der Verwendung eines 'intelligenten' selbstadaptierenden EKG-Triggersystems, kann auch eine vorherige β -Blocker Gabe in Erwägung gezogen werden, welche nicht nur die koronare Ruhephase und damit die Akquisitionszeit verlängert, sondern auch die Herzfrequenzvariabilität reduziert²⁷.

Eigene Referenz:

Tangcharoen T, **Jahnke C**, Koehler U, Schnackenburg B, Klein C, Fleck E, Nagel E. The Impact of Heart Rate Variability in Patients with Normal Sinus Rhythm on Image Quality in Coronary Magnetic Angiography. *J Magn Reson Imaging*. 2008; in press.

2.1.4 Einfluss der Atemkorrektur auf Bildqualität und diagnostische Wertigkeit der MR-Koronarangiographie

Neben der Korrektur der kardialen Kontraktionsbewegung ist die effektive Korrektur der Atembewegung für die MR-Koronarangiographie essentiell. Generell stehen hierfür zwei Verfahren zur Verfügung: die Atemanhaltetechnik und die Navigatortechnik. Die Atemanhaltetechnik ist technisch einfach durchführbar, hat aber den Nachteil, dass die Gesamtmesszeit auf die individuelle Atemanhaltekapazität des Patienten einzuschränken ist. Die Navigatortechnik verwendet eine Echtzeit-Navigatorsequenz, bei der ein ein-dimensionales Messfeld in kranio-kaudaler Richtung über dem rechten Hemidiaphragma platziert wird und die Leber-/Lungengrenze während freier Atmung aufzeichnet. Die Bilddatenakquisition wird auf ein end-expiratorisches Messfenster ('gating window') beschränkt (Abb. 8). Im Gegensatz zu der ursprünglichen retrospektiven Datenauswahl ('retrospective gating') führte die Einführung eines prospektiven Navigator-Algorithmus zu einer zusätzlichen Verbesserung der Bildqualität²⁸.

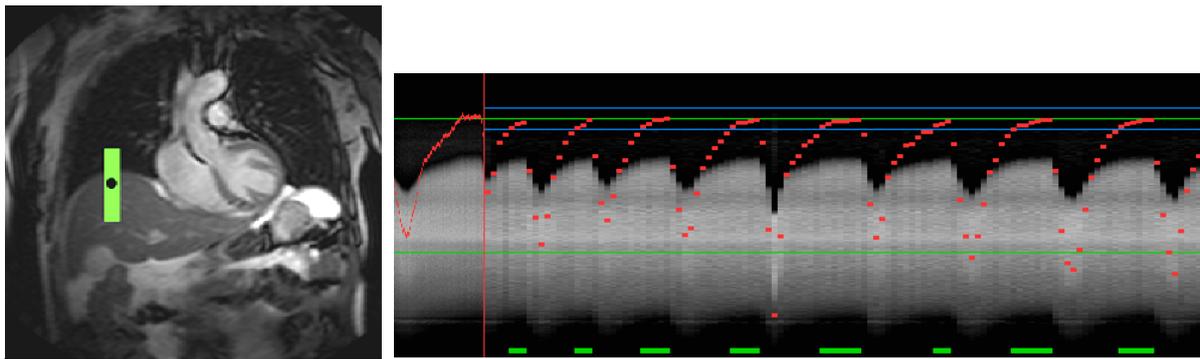


Abb. 8: Ein ein-dimensionales Messfeld (linkes Bild, grün) wird auf dem rechten Hemidiaphragma platziert zur Detektion der Leber-/Lungengrenze während freier Atmung des Patienten. Die Datenakquisition (rechtes Bild, fette grüne Linien) wird über ein Messfenster (blaue Linien) auf die End-Expiration beschränkt.

Die ersten erfolgreichen MR-Koronarangiographien wurden mit zwei-dimensionalen Bildgebungssequenzen während repetitiver Atemanhaltenmanöver als Summation von ca. 15-20 Sekunden dauernden Datenakquisitionsintervallen angefertigt. Problematisch ist hierbei die insbesondere bei Patienten limitierte maximale Atemanhaltekapazität, eine häufig auftretende langsame Verschiebung der Zwerchfellposition während der Atemanhaltephase (Zwerchfelldrift) oder unterschiedliche Atemruhelagen der repetitiven Atemanhaltenmanöver während der Datenakquisition. Es wurden daher drei-dimensionale MR-Koronarangiographien mit vollständiger Datenakquisition in einer Atemanhaltephase entwickelt²⁹, die räumliche Auflösung dieser Techniken ist jedoch sehr reduziert.

Die Navigatortechnik unterliegt keiner Messzeitbeschränkung, so dass eine bessere räumliche und zeitliche Auflösung erzielt werden kann. Allerdings ist sie abhängig vom Atemmuster des Patienten und kann zu deutlichen Verlängerungen der Gesamtmesszeit führen, welche das Risiko für Patientenbewegung und Zwerchfelldrift erhöhen.

Wir führten einen direkten Vergleich der beiden etablierten Verfahren zur Korrektur der Atembewegung durch, um den derzeit optimalen Ansatz der Atemkompensation für die MR-Koronarangiographie zu identifizieren. In 40 konsekutiven Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung wurde jeweils eine MR-Koronarangiographie in Atemanhaltetechnik und eine MR-Koronarangiographie mit der Navigatortechnik bei freier Atmung durchgeführt. Um einen direkten Vergleich von Bildqualität und diagnostischer Genauigkeit hinsichtlich der Detektion von Koronarstenosen zu ermöglichen, wurden für beide MR-Koronarangiographien identische Bildgebungssequenzen (SSFP) mit identischer räumlicher Auflösung verwendet; die Bildgebungsansätze unterschieden sich somit nur im Hinblick auf die verwendete Atemkompensationstechnik. Ein Vergleich der beiden MR-Koronarangiographien erfolgte anhand objektiver angiographischer Parameter (Gefäßkantenschärfe, sichtbare Gefäßlänge, Zahl der sichtbaren koronaren Seitenäste) sowie einer visuellen Beurteilung der Bildqualität. Um den klinischen Stellenwert der MR-Techniken zu validieren, wurde ein Vergleich zur invasiven Koronarangiographie durchgeführt. Die Analyse der MR-Koronardarstellung erfolgte auf der Grundlage eines 16-Segment-Modells der Koronararterien, entsprechend den Leitlinien der ACC/AHA³⁰. Dieses Modell umfasste auch die distalen Segmente sowie die größeren koronaren Seitenäste im Gegensatz zu den bisherigen MR-Bildgebungsstudien, die die Koronardarstellung meist auf der Grundlage eines 7- oder 9-Segment-Modells unter Berücksichtigung nur der proximalen und medialen Abschnitte analysierten. Die diagnostische Wertigkeit der MR-Koronarangiographien wurde anhand der Zahl der evaluierbaren Koronarsegmente sowie der Stenosedetektion im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie beurteilt.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Verwendung der prospektiven Navigatortechnik im Vergleich zur Atemanhaltetechnik zu einer signifikanten Verbesserung der quantitativen angiographischen Parameter (sichtbare Gefäßlänge, Anzahl der sichtbaren Seitenäste, Gefäßkantenschärfe) und zu einer verbesserten Bildqualität führte. Des Weiteren konnten mit der Navigatortechnik signifikant mehr Koronarsegmente abgebildet und analysiert werden (79.4% versus 44.7% in Atemanhaltetechnik). Innerhalb der evaluierbaren Segmente ergab sich für die Verwendung der Navigatortechnik eine verbesserte Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Stenosedetektion mit der invasiven Koronarangiographie als Referenzstandard. Insgesamt führte die MR-Koronarangiographie mit Navigatortechnik zu 13% mehr korrekt diagnostizierten Koronarsegmenten im Vergleich zur MR-Koronarangiographie in Atemanhaltetechnik.

In einer Subgruppenanalyse wurde deutlich, dass die Atemanhaltetechnik in sieben Patienten eine exzellente Bildqualität erzielte; diese Patienten wiesen alle eine hohe Atemanhaltekapazität auf (31.9 ± 2.4 s). Hinsichtlich der quantitativen angiographischen Parameter ergaben sich in dieser Subgruppe keine Unterschiede im Vergleich zur Navigatortechnik.

Als Schlussfolgerung ergibt sich, dass die individuelle Atemanhaltekapazität des Patienten einen entscheidenden Einfluss auf die Auswahl des Verfahrens zur Atemkompensation hat. Der in unserem Patientenkollektiv beobachtete geringe Anteil von Patienten (18%) mit einer exzellenten Atemanhaltekapazität legt allerdings nahe, dass die Navigatortechnik für eine routinemäßige Anwendung vorteilhaft ist.

Eigene Referenz:

Jahnke C, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Gebker R, Fleck E, Nagel E. Coronary MR angiography with steady-state free precession: individually adapted breath-hold technique versus free-breathing technique. *Radiology*. 2004; 232: 669-76.

2.1.5 Verbesserte Bewegungskorrektur durch Optimierung der Navigatortechnik

Wie in der vorangegangenen Studie nachgewiesen wurde, ist die Navigatortechnik das effektivere Kompensationsverfahren für die Atembewegung und lässt zudem auch die erforderliche hohe räumliche Auflösung der Koronarbildgebung im Submillimeterbereich zu. Die konventionell angewandte Navigatortechnik führt zur Korrektur der Atembewegung in kranio-kaudaler Richtung (1D-Translation) und beschränkt die Datenakquisition prospektiv auf ein vorherig definiertes end-expiratorisches Messfenster (Abb. 8). Innerhalb dieses Messfensters erfolgt eine Anpassung der Bildgebungsschicht an die reale Atemposition mit einem fixen Korrekturfaktor von 0.6^{31} . Je kleiner das Messfenster des Navigators gewählt wird, umso höher ist die zu erwartende Bildqualität; dies allerdings auf Kosten einer verlängerten Gesamtuntersuchungsdauer, da die Navigatoreffizienz abnimmt. Mit zunehmender Gesamtuntersuchungsdauer erhöht sich die Wahrscheinlichkeit ungewollter Patientenbewegungen und die Patientenakzeptanz der MR-Koronarangiographie sinkt. Folglich ist eine weitere Optimierung der Navigatortechnik anzustreben, die bei verbesserter Atemkompensation zu gleichzeitiger Verkürzung der Gesamtuntersuchungsdauer führt.

Wir evaluierten ein neuartiges Bewegungskompensationsverfahren, das auf einem patientenadaptierten Bewegungsmodell basiert und nicht nur die Kompensation der Translationsbewegung in den drei Raumrichtungen (3D-Translation), sondern auch die Korrektur von Rotations-, Stauchungs- und Scherkomponenten (sog. affine Transformation, Abb. 9) ermöglicht. Hierfür wird vor der MR-Koronarangiographie ein drei-dimensionaler Kalibrationscan durchgeführt, bei dem die durch die Atembewegung bedingte Herzbewegung bei freier Atmung des Patienten registriert wird. Auf Grundlage dieser Kalibrationsdaten wird der für den nachfolgenden Koronarscan erforderliche Kompensationsalgorithmus für jeden Patienten individuell berechnet. Diese individuelle Atemkompensation erlaubt eine Vergrößerung des Navigator-Messfensters mit resultierender Verkürzung der Gesamtuntersuchungsdauer.

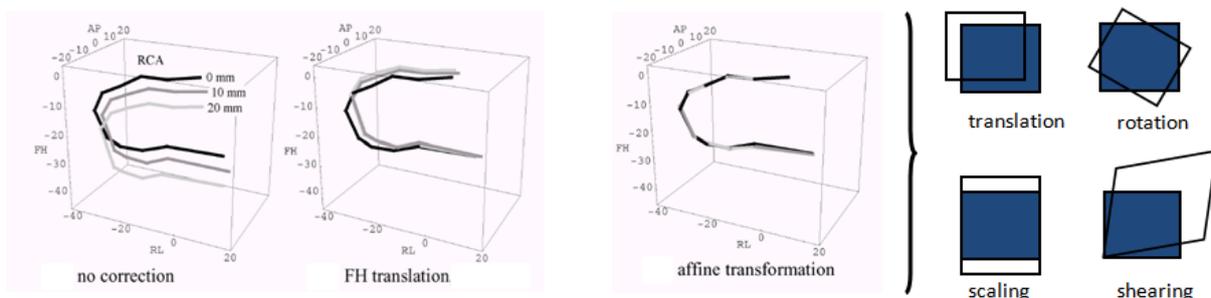


Abb. 9: Schematische Darstellung der durch die Atmung verursachten Bewegung einer rechten Koronararterie im dreidimensionalen Raum ('no correction'). Unter Verwendung der konventionellen Navigatortechnik ('FH translation') kommt es bereits zu einer deutlichen Minimierung der Koronarbewegung durch den Ausgleich der Translationsbewegung in kranio-kaudaler Richtung. Die affine Transformation ermöglicht ein nahezu vollständiges 'Einfrieren' der Koronarbewegung während freier Atmung des Patienten durch zusätzlichen Ausgleich der Bewegungskomponenten in anterior-posteriorer und links-rechts Richtung sowie Berücksichtigung von Rotations-, Stauchungs- und Scherverformungen.

Wir setzten diesen neuen Algorithmus zur Atemkompensation in 32 konsekutiven Patienten aus der klinischen MR-Routine ein. Die kardiale Ruhephase wurde jeweils über die oben genannte automatische Kreuzkorrelationsmethode bestimmt. Für den Kalibrationscans der affinen Transformation wurden drei Navigatoren auf folgenden anatomischen Strukturen platziert: 1. rechte Zwerchfellkuppel (kranio-kaudale Richtung), 2. rechte Brustwand in Herzhöhe (anterior-posteriore Richtung) und 3. Lateralwand des linken Ventrikels (links-rechts Richtung). Der Kalibrationscans wurde in koronaler Schichtorientierung während freier Atmung des Patienten mit einem an die kardiale Ruhephase adaptierten Datenakquisitionsintervall erfasst. Die Registrierungen des Kalibrationscans und die Messdaten der drei Navigatoren wurden offline analysiert.

Die dominante Bewegungsrichtung zeigte sich erwartungsgemäß in kranio-kaudaler Richtung, allerdings wurde in einem relevanten Anteil der Patienten (19-30%) auch eine signifikante Bewegungskomponente in anterior-posteriore oder links-rechts Richtung identifiziert. Der mittlere Korrekturfaktor in kranio-kaudaler Richtung lag bei 0.45. Es konnte nachgewiesen werden, dass die affine Transformation eine signifikant bessere Übereinstimmung der erfassten Bilddaten ermöglicht als jede andere Kombination der Bewegungskorrektur (nur Translation; Translation und Rotation; Translation, Rotation und Stauchung). Die optimierte Atemkompensation ließ sich auch in einer Verkürzung der Untersuchungszeit ausdrücken: um den identischen Bilddatensatz entsprechend dem konventionellen Ansatz (d.h. Korrektur nur der Translationsbewegung in kranio-kaudaler Richtung) zu erzielen, kann bei Verwendung der affinen Transformation das Messfenster auf 11mm vergrößert werden. Dies resultiert in einer verbesserten Navigatoreffizienz mit einer Zeitersparnis von 25%.

Wir wiesen somit nach, dass die Verwendung der affinen Transformation eine signifikant bessere Kompensation der atmungsinduzierten Herzbewegung erlaubt. Die affine Transformation kann entweder zur Verbesserung der Bildqualität oder zur Verkürzung der Untersuchungsdauer genutzt werden. Bei Verwendung der konventionellen Navigatortechnik sollte der bisher übliche Korrekturfaktor von 0.6 auf 0.45 geändert werden.

Eigene Referenz:

Jahnke C, Nehrke K, Paetsch I, Schnackenburg B, Gebker R, Fleck E, Nagel E. Improved bulk myocardial motion suppression for navigator-gated coronary magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2007; 26: 780-6.

2.2 Sequenzoptimierung der MR-Koronarangiographie

2.2.1 Vergleich von radialer und kartesischer Bilddatenakquisition

Neben der optimierten Kompensation der kardial und respiratorisch induzierten Koronarbewegung besteht ein anderer vielversprechender Ansatz für die MR-Koronarangiographie in der Anwendung einer MR-Sequenz, die weniger anfällig gegenüber Bewegungsartefakten ist. Durch die effiziente Auslesung des k-Raums (sog. Trajektorien) kann ein hohes Signal-zu-Rausch Verhältnis und eine relative Unempfindlichkeit gegenüber Bewegungs- und Flussartefakten erreicht werden. Hier bietet sich die radiale k-Raum Auslesung an, bei der im Gegensatz zu der häufig verwendeten kartesischen k-Raum Auslesung alle akquirierten k-Raumlinien durch das Zentrum des k-Raums verlaufen (Abb. 10). Somit weisen alle akquirierten k-Raumlinien die für den Bildkontrast relevante Information auf und unerwartete Bewegung wirkt sich weniger störend auf die Bildqualität aus.

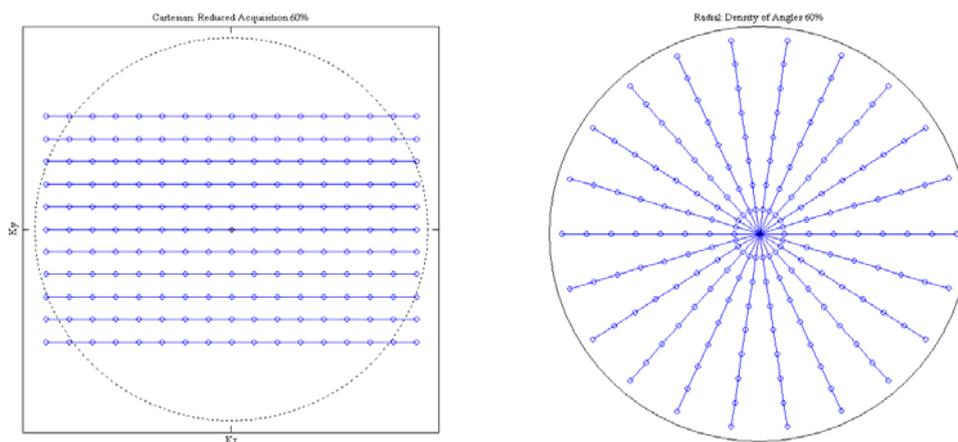


Abb. 10: Schematische Darstellung der konventionellen kartesischen k-Raum Auslesung (links) und der radialen k-Raum Auslesung (rechts): bei der kartesischen Bilddatenakquisition sind nur einige k-Raumlinien im Zentrum des k-Raums für den Kontrast relevant und die Bildqualität ist daher für Bewegungsartefakte durch unsystematische Bewegung während der Akquisition der kontrastrelevanten k-Raumlinien anfällig. Im Gegensatz hierzu sind bei der radialen k-Raum Auslesung alle k-Raumlinien kontrastbestimmend und unsystematische Bewegung beeinflusst die Qualität der Bilddatenrekonstruktion weniger.

In ersten Phantom- und Probanden-Untersuchungen erwies sich diese Technik bereits als vielversprechender neuer Ansatz, in einzelnen Fallberichten konnte sogar bei Patienten mit Vorhofflimmern eine diagnostische Bildqualität der MR-Koronarangiographie erzielt werden³².

Ziel der vorliegenden Arbeit war der direkte Vergleich von kartesischer und radialer k-Raum Auslesung für die MR-Koronarangiographie mit ansonsten identischen Bildgebungssequenzen. Bei 44 konsekutiven Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung wurde die rechte oder linke Koronararterie jeweils mit kartesischer und radialer Datenakquisition unter Verwendung einer SSFP-Sequenz und Nutzung der konventionellen Navigatortechnik abgebildet. Zum Vergleich der beiden MR-Bildgebungsansätze wurden die folgenden quantitativen angiographischen Parameter erfasst:

maximale sichtbare Gefäßlänge, Anzahl der sichtbaren Seitenäste, Gefäßdiameter, Gefäßkantenschärfe sowie ein subjektiver visueller Score der Bildqualität. Die diagnostische Genauigkeit wurde im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie auf Grundlage des oben beschriebenen 16-Segment-Modells bestimmt³⁰.

Die MR-Koronarangiographie mit radialer Datenakquisition zeigte eine signifikant höhere Gefäßkantenschärfe (56% versus 46%), jedoch eine geringere Anzahl sichtbarer Seitenäste und dadurch eine verminderte Anzahl evaluierbarer Koronarsegmente (66% versus 73%). In den evaluierbaren Segmenten ergaben sich für die radiale und kartesische Datenakquisition keine Unterschiede hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit zur Stenosedetektion.

Diese Ergebnisse der radialen Datenakquisition sind durch das Auftreten einer Signalauslöschung entlang der Gefäßkanten erklärbar, die aufgrund der über die Akquisitionszeit pro Herzschlag abnehmenden Fett-Suppression an den anatomischen Wasser-Fett-Grenzen entsteht (sog. 'opposed-phase artefact', Abb. 11). Aufgrund des geringeren Gefäßdiameter der koronaren Seitenäste erscheinen diese dann als verschmolzene schwarze Linien ohne erkennbares Signal aus dem Gefäßlumen.



Abb. 11: Darstellung der rechten Koronararterie eines Patienten ohne stenosierende koronare Herzerkrankung mit kartesischer und radialer Datenakquisition. Die sichtbare Gefäßlänge ist bei beiden MR-Techniken vergleichbar; mit der radialen Datenakquisition fällt ein schwarzer Artefakt entlang der gesamten Gefäßkanten auf ('opposed-phase artefact'), der zwar zu einer verbesserten Kantenschärfe führt aber gleichzeitig die Anzahl der sichtbaren Seitenäste reduziert.

Mit dem derzeitigen technischen Entwicklungsstand ist daher die konventionelle kartesische k-Raum Auslesung weiterhin dem radialen Ansatz vorzuziehen. Das Potential der radialen Datenakquisition für die MR-Koronarangiographie liegt möglicherweise in der Untersuchung von Patienten mit bekannten kardialen Arrhythmien (z.B. Vorhofflimmern), bei denen eine konventionelle MR-Koronarangiographie mit kartesischer Datenakquisition erfahrungsgemäß meist zu non-diagnostischer Bildqualität führt.

Eigene Referenz:

Jahnke C, Paetsch I, Schnackenburg B, Gebker R, Kohler U, Bornstedt A, Fleck E, Nagel E. Comparison of radial and Cartesian imaging techniques for MR coronary angiography. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2004; 6: 865-75.

2.2.2 'Whole Heart' MR-Koronarangiographie zur Darstellung des gesamten Koronararterienbaumes in einer MR-Bildgebungssequenz

Standardmäßig werden bisher bei der MR-Koronarangiographie die linke und rechte Koronararterie in getrennten Bildgebungsvolumina abgebildet (sog. 'single volume imaging'). Durch den variablen und geschlängelten Verlauf der Koronararterien bedarf es dabei einer der entsprechenden Anatomie angepassten, mehrfach angulierten Schichtorientierung, um eine vollständige Erfassung des koronaren Gefäßverlaufs zu erzielen. Hierzu werden in einer Übersichtsaufnahme drei Punkte entlang der Koronararterie markiert, welche die für die Darstellung der Koronararterie relevante Schichtorientierung definieren. Zur Erhöhung des Signals aus dem koronararteriellen Lumen und um eine für den Patienten akzeptable Untersuchungszeit zu erzielen, wird dabei eine größere Schichtdicke (ca. 3mm) verwendet bei einer Auflösung in der Bildgebungsschicht von ca. 1.0mm. Dies führt jedoch zu Problemen bei der nachfolgenden Rekonstruktion, da für eine effektive drei-dimensionale Darstellung eine isotrope Voxelgröße notwendig ist.

Um das derzeitige Potential der MR-Koronarangiographie zu bestimmen, entwarfen wir eine MR-Bildgebungssequenz unter Kombination aller in den vorherigen Abschnitten beschriebenen Optimierungsansätze: wir verwendeten eine drei-dimensionale SSFP-Sequenz mit isotroper Voxelgröße unter kartesischer k-Raum Auslesung. Zur Vereinfachung der Planungsprozedur wurde das drei-dimensionale Volumen zur vollständigen Abdeckung des gesamten Koronarbaums in strikt transversaler Schichtorientierung über dem gesamten Herzen platziert. Die patientenadaptierte affine Bewegungskompensation garantierte eine optimale Korrektur der Atembewegung mit Verkürzung der Untersuchungszeit bei freier Atmung des Patienten; die automatische Kreuzkorrelationsmethode legte die kardiale Ruhephase fest.

Es wurden 55 Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung untersucht. Zur Beurteilung der Bildqualität wurden quantitative MR-angiographische Parameter erfasst (maximale sichtbare Gefäßlänge, Anzahl der sichtbaren Seitenäste, Gefäßkantenschärfe) sowie der standardisierte visuelle Score bestimmt. Die diagnostische Aussagekraft der MR-Koronarangiographie hinsichtlich der Detektion signifikanter Koronarstenosen wurde in 32 Patienten auf Grundlage des 16-Segment-Modells (Abb. 12) mit der invasiven Koronarangiographie als Referenzstandard evaluiert.

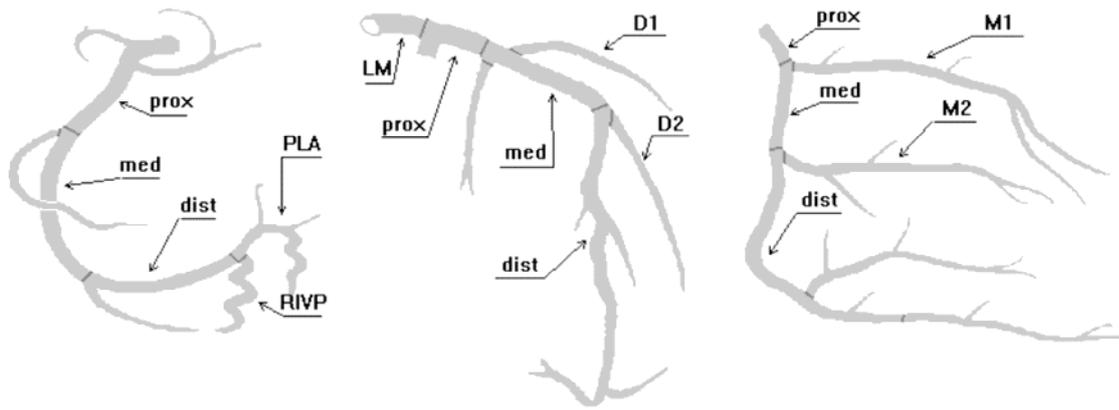


Abb. 12: Schema der 16 Koronarsegmente für die Beurteilung der MR-Koronarangiographie.

Die effektive Messzeit lag im Mittel bei 18 ± 6 min (Navigatoreffizienz: $68 \pm 14\%$). Bei allen Patienten konnten LAD, LCX und RCA bis in die distalen Segmente dargestellt werden, des Weiteren wurden auch Seitenäste (Diagonal- und Marginaläste) zuverlässig visualisiert (Anzahl der sichtbaren Seitenäste: LAD: 2.0 ± 0.9 , LCX: 1.5 ± 0.6 , RCA: 2.3 ± 0.9 ; Beispiel in Abb. 13 und 14). Mit diesem neuen Ansatz waren 83% aller Koronarsegmente beurteilbar; Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit lagen bei 78%, 91% und 89% für die Detektion von Koronarstenosen $\geq 50\%$. Um die diagnostische Aussagekraft der vorliegenden MR-Bildgebungssequenz im Vergleich zu den bisher publizierten Daten zur MR-Koronarangiographie einordnen zu können, wurden die Daten zusätzlich anhand des vormals verwendeten 7-Segment-Modells ausgewertet¹³. Bei Anwendung dieses 7-Segment-Modells waren 99% aller Koronarsegmente evaluierbar, Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit lagen bei 82%, 88% und 87%.

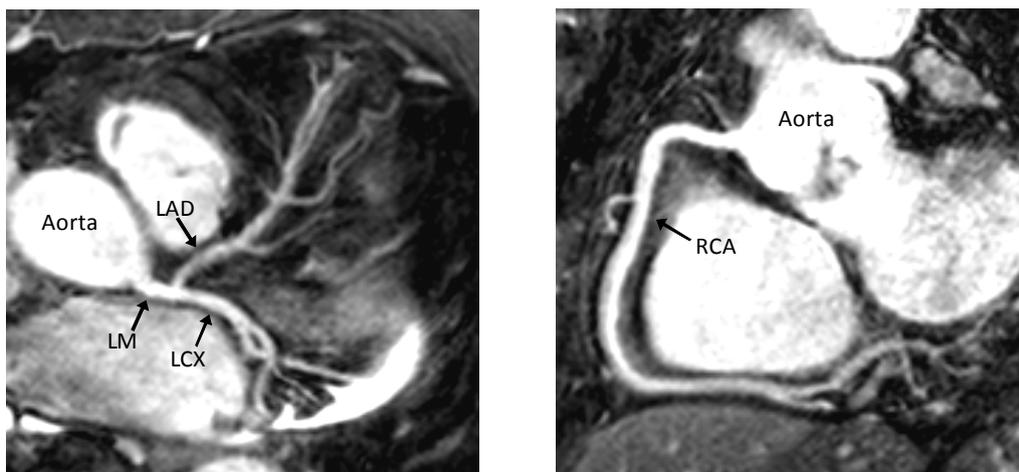


Abb. 13: Getrennte Rekonstruktion einer linken und rechten Koronararterie mit Visualisierung von LAD, LCX und RCA bis in die distalen Segmente sowie Darstellung mehrerer Seitenäste.

Es konnte somit belegt werden, dass die Kombination von MR-Techniken mit intrinsisch hohem Kontrast-zu-Rausch Verhältnis (SSFP) und patientenadaptierter affiner Bewegungskompensation in einer qualitativ hochwertigen und räumlich hochaufgelösten, isotropen Bildgebung des gesamten Koronarbaumes bei kurzer Gesamtuntersuchungszeit resultiert. Die hohe Stabilität und diagnostische Zuverlässigkeit dieses neuen Ansatzes sind Voraussetzung für eine zukünftige Routineanwendung der MR-Koronarangiographie.

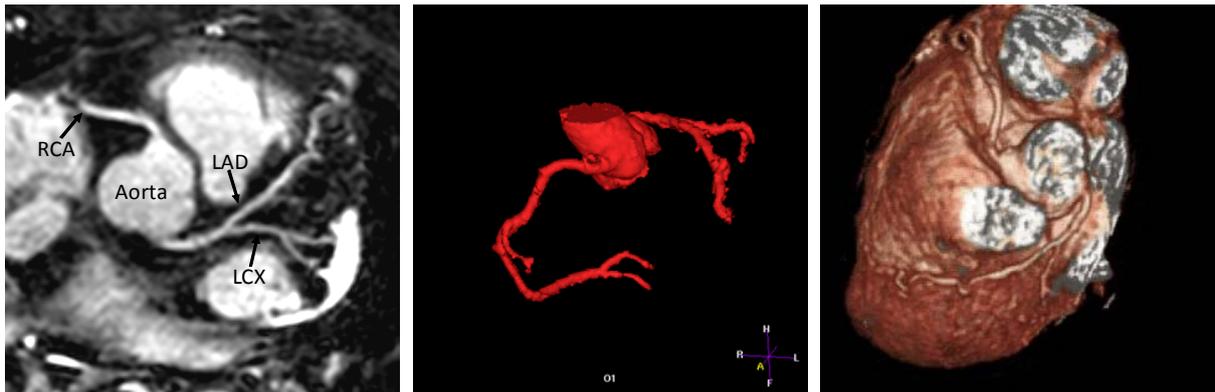


Abb. 14: Verschiedene Rekonstruktionsverfahren zur Visualisierung der Koronararterien.

Links: Multiplanar-reformattierter MR-Datensatz (sog. 'soap-bubble' Darstellung).

Mitte: Drei-dimensionale Rekonstruktion des gesamten Koronarbaums anhand von Volumenstrukturen gleichen Kontrasts (sog. 'volume rendering').

Rechts: Drei-dimensionale Rekonstruktion des Koronarbaums mit Einbettung in die umliegenden anatomischen Strukturen (sog. 'EasyCoronary' Visualisierung) auf Grundlage der Oberflächenstrukturen, angepasst an die bekannte Darstellungsweise der CT-Koronarangiographie.

Eigene Referenz:

Jahnke C, Paetsch I, Nehrke K, Schnackenburg B, Gebker R, Fleck E, Nagel E. Rapid and complete coronary arterial tree visualization with magnetic resonance imaging: feasibility and diagnostic performance. *Eur Heart J.* 2005; 26: 2313-9.

2.3 Darstellung der Gefäßwand zur Charakterisierung atherosklerotischer Plaques

Die potenziellen Einsatzmöglichkeiten der kardialen Magnetresonanztomographie bei koronarer Herzkrankheit reichen über die luminographische Bildgebung der Koronararterien zur Quantifizierung des Schweregrades einer Stenose hinaus. Die MR-Bildgebung besitzt das Potential in arteriellen Gefäßen einschließlich der Koronararterien zusätzlich die Gefäßwände abzubilden und verschiedene Bereiche mit Plaqueformationen zu differenzieren; es wurde nachgewiesen, dass zwischen Lipidkernen, fibrösen Kapseln, Kalkeinlagerungen und normaler Media und Adventitia unterschieden werden kann. Hierbei wird mit Hilfe spezieller Vorpulse zur 'Schwärzung' fließenden Blutes (sog. 'Blackblood'-Puls) und zur Suppression des epikardialen Fetts ('spectral presaturation with inversion recovery', SPIR) allein die Wand der Koronararterie signalgebend (Abb. 15)³³. Bei Einsatz einer drei-dimensionalen MR-Bildgebung besteht zudem die Möglichkeit zur direkten Volumetrie des koronararteriellen Plaque^{34, 35}.

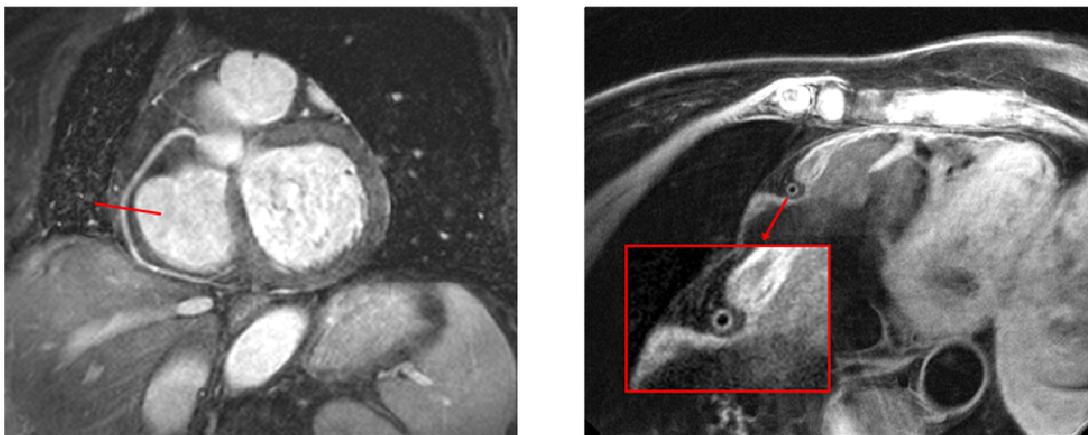


Abb. 15: Auf einem Übersichtsscan der rechten Koronararterie (links) erfolgt die Planung der räumlich hochauflösten Sequenz zur Darstellung der koronararteriellen Gefäßwand im Querschnitt (rechts); magnetresonanztomographisch zeigt sich eine regelrechte Darstellung der koronararteriellen Gefäßwand ohne Hinweis auf atherosklerotische Veränderungen.

Die magnetresonanztomographische Beurteilung der Plaquemorphologie und -komposition würde einen entscheidenden Beitrag zur Risikostratifizierung von Patienten mit bekannter oder vermuteter koronarer Herzerkrankung leisten. Die Bestimmung von Plaquevolumen und Ausmaß der fibrösen Kapsel als Kennzeichen eines vulnerablen Plaques konnte in den supraaortalen Gefäßen (A. carotis) bereits erfolgreich durchgeführt werden. Erste limitierte Studien belegen das Potential der MR-Gefäßwanddarstellung für die Erfassung atherosklerotischer Wandveränderungen auch der Koronararterien (Abb. 16).

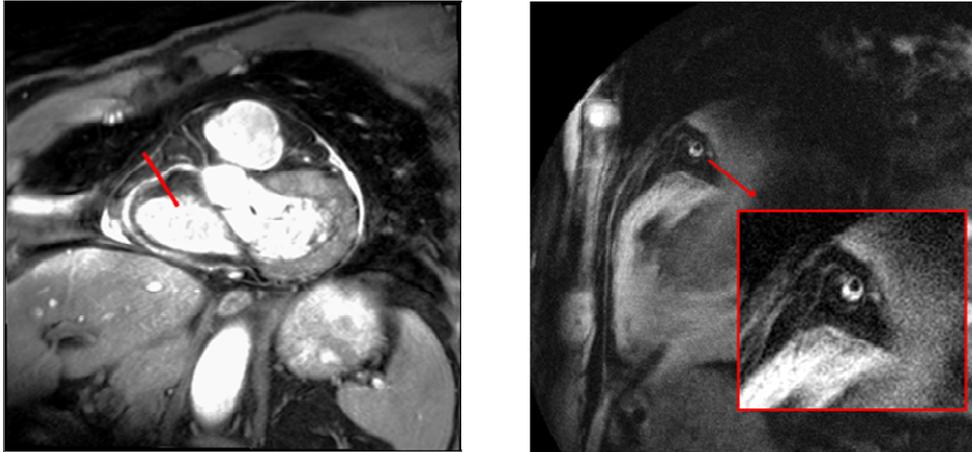


Abb. 16: Auf dem Übersichtsscan der rechten Koronararterie zeigen sich Wandveränderungen im proximalen Segment (links); auf diesen Bereich wird daher die räumlich hochaufgelöste Sequenz zur Darstellung der Gefäßwand geplant. Es findet sich eine semizirkumferentielle Wandveränderung der Koronararterie mit signalintensiver koronarer Plaqueläsion (rechts).

Für eine zuverlässige und reproduzierbare koronare Plaquedarstellung sind weitere Optimierungen insbesondere in Bezug auf die räumliche Auflösung notwendig. Die für die koronare Plaquedarstellung zwingend notwendige hohe räumliche Auflösung ($<0.5\text{mm}$) führt zu einer deutlichen Abnahme des Gefäßwandsignals. Da das Signal-zu-Rausch Verhältnis proportional mit der Stärke des statischen Magnetfeldes ansteigt, bietet die MR-Bildgebung an Hochfeld- oder Ultrahochfeld-Scannern die Möglichkeit, die angestrebte räumliche Auflösung bei suffizientem Signal aus den Plaqueläsionen zu erreichen. Die vorliegende Arbeit sollte klären, ob die MR-Bildgebung bei 7.0 Tesla eine mikroskopische Darstellung der humanen Arterienwand im Vergleich zur Histologie erlaubt.

Es wurden insgesamt 26 ex-vivo Proben aus acht verschiedenen humanen Iliakalarterien untersucht. Das MR-Protokoll umfasste drei-dimensionale T1-, T2- und Protonen-gewichtete Sequenzen mit jeweils kompletter Abdeckung der Probe bei einer räumlichen Auflösung von $79 \times 79 \times 109\mu\text{m}$. Aus jeder Probe wurden zwei Schichten mit den entsprechenden histologischen Schnitten verglichen. Die Flächen von Adventitia, Media und Gefäßlumen wurden manuell quantifiziert; bei Detektion einer atherosklerotischen Plaqueläsion wurde diese ebenfalls planimetriert. Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen MR-Bildgebung und Histologie hinsichtlich der Flächen von Media und Gefäßlumen, wobei die Flächen mit der MR-Bildgebung systematisch überschätzt wurden (Schrumpfung der Gewebeproben durch den histologischen Fixations- und Färbungsprozess). In 29 Schnitten wurde histologisch eine Plaqueformation detektiert; in den T2- und Protonen-gewichteten Sequenzen gelang eine Visualisierung von atherosklerotischen Veränderungen in 27 Schnitten (Sensitivität und Spezifität: 90% bzw. 86%). In der ROC-Analyse konnte nachgewiesen werden, dass Plaques ab einer histologischen Fläche von 0.4mm^2 mit der MR-Bildgebung bei 7.0 Tesla zuverlässig erfasst wurden (Sensitivität und Spezifität: 93% bzw. 89%). Die MR-Bildgebung bietet somit die

einzigartige Möglichkeit, neben luminalen Veränderungen auch die verschiedenen Komponenten der arteriellen Gefäßwand sowie atherosklerotische Veränderungen quantitativ zu erfassen. Die benötigte lange Scanzeit (ca. 13 Stunden) erlaubt derzeit noch keine Übertragung auf in-vivo Modelle. Die rasche technische Weiterentwicklung der Hard- und Software von MR-Tomographen wird jedoch zukünftig eine entsprechende Verkürzung der Untersuchungszeit ermöglichen. Dies wird ein serielles Monitoring der Plaqueentwicklung und Inflammationsreaktion in Tiermodellen gestatten und somit zur Entwicklung bzw. Testung von Therapieansätzen mit dem Ziel der Plaquestabilisierung oder -regression einen wertvollen Beitrag liefern.

Eigene Referenz:

Jahnke C, Dietrich T, Paetsch I, Koehler U, Preetz K, Schnackenburg B, Fleck E, Graf K, Nagel E. Experimental evaluation of the detectability of submillimeter atherosclerotic lesions in ex vivo human iliac arteries with ultrahigh-field (7.0 T) magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007; 23: 519-27.

3 Zusammenfassung

Die Magnetresonanztomographie hat sich als bildgebendes Verfahren für die Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen etabliert. Während die Verfahren zur funktionellen Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen (Dobutamin Stress MR Wandbewegungsanalyse, Adenosin Stress MR Perfusion) bereits aufgrund ihrer hohen diagnostischen Aussagekraft und Reproduzierbarkeit in der klinischen Routine ihren festen Stellenwert haben, ist die MR-angiographische Darstellung der Koronararterien derzeit auf den Einsatz im Rahmen klinischer Studien beschränkt. Dies ist insbesondere auf die bisher noch eingeschränkte diagnostische Wertigkeit sowie auf die fehlende Reproduzierbarkeit einer hohen Bildqualität in unselektionierten Patientenpopulationen zurückzuführen. Wie bei allen Bildgebungsmodalitäten zur nicht-invasiven Koronardarstellung ist auch bei der MR-Koronarangiographie die effektive Kompensation der Koronarbewegung entscheidend. Zusätzlich muss ein ausreichend hohes Signal aus dem Koronarlumen in Kombination mit einer hohen räumlichen Auflösung im Submillimeterbereich erreicht werden. Ein entscheidender Vorteil der MR-Koronarangiographie liegt in der Möglichkeit neben der luminographischen Darstellung der Koronararterien gleichzeitig auch die koronararterielle Gefäßwand abzubilden und atherosklerotische Veränderungen zu charakterisieren.

Das Ziel der vorliegenden Arbeiten lag in der Optimierung der MR-Koronarangiographie insbesondere im Hinblick auf die Bewegungskompensation. Zudem wurde in einem experimentellen Ansatz das Potential der Ultrahochfeld-MR-Bildgebung für eine mikroskopische Gefäßwanddarstellung und Detektion kleinster Plaqueläsionen ex-vivo evaluiert.

Wir wiesen nach, dass bei Patienten während eines Atemstopps häufig eine Zwerchfellbewegung fortbesteht (33% der Patienten), zudem ist die maximale Atemanhaltekapazität limitiert (29 ± 13 sec). Die relativen Ruhephasen der linken und rechten Koronararterie zeigen eine hohe Variabilität hinsichtlich Beginn und Dauer im kardialen Zyklus ohne relevante Korrelation zur Herzfrequenz. Eine optimale Bewegungskompensation muss daher die individuelle Bestimmung der koronaren Stillstandsphasen berücksichtigen. Aufgrund dieser Erkenntnisse etablierten wir ein neues Verfahren zur automatischen Detektion der kardialen Ruhephase basierend auf den Kreuzkorrelationen konsekutiver Phasenbilder einer zeitlich hochaufgelösten cine-MR-Aufnahme. Die Messung von Beginn und Dauer der kardialen Stillstandsphase ist die Grundlage für ein nahezu komplettes 'Einfrieren' der Koronarbewegung im räumlich hochaufgelösten drei-dimensionalen Bilddatensatz der MR-Koronarangiographie. Wir fanden, dass neben der Navigatoreffizienz, welche vom jeweiligen Atemmuster des Patienten abhängig ist, die Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit Sinusrhythmus entscheidenden Einfluss auf die Bildqualität der MR-Koronarangiographie nimmt. Es

liegt somit nahe, dass durch eine Reduktion der Herzfrequenzvariabilität bei Gabe eines β -Blockers eine stabilere Bildqualität zu erreichen ist.

In einem direkten Vergleich konnten wir nachweisen, dass die Navigatortechnik der Atemanhaltetechnik bei der MR-Koronarangiographie überlegen ist (13% mehr korrekt diagnostizierte Koronarsegmente). Wir entwickelten daher die Navigatortechnik weiter und untersuchten in einem affinen Transformationsmodell das Ausmaß der verschiedenen atmungsinduzierten Komponenten der Herzbewegung. Neben der dominanten Bewegung in kranio-kaudaler Richtung fand sich in einer beträchtlichen Anzahl der Patienten (19–30%) auch eine relevante atmungsinduzierte kardiale Bewegungskomponente in anterior-posteriorer bzw. links-rechts Richtung. Darüberhinaus konnte durch eine Kompensation nicht nur der Translationsbewegung sondern auch von Rotations-, Stauchungs- und Scherkomponenten eine signifikante Verbesserung des kardialen Stillstands während freier Atmung des Patienten belegt werden. Die Verwendung der patientenadaptierten affinen Bewegungskompensation erlaubt somit eine effektive Kompensation der atmungsinduzierten Koronarbewegung.

Als Schlussfolgerung ergibt sich, dass die automatische Detektion der kardialen Ruhephase sowie die Verwendung der Navigatortechnik in Kombination mit einem affinen Transformationsalgorithmus bei freier Atmung des Patienten die derzeit optimalen Verfahren zur koronaren Bewegungskompensation darstellen. Darüber hinaus sollte die Herzfrequenzvariabilität berücksichtigt werden.

Zur weiteren Verminderung von Bewegungsartefakten untersuchten wir die Verwendung der radialen k-Raumauslesung: die MR-Koronarangiographie mit radialer Datenakquisition führte aufgrund einer systematisch auftretenden Signalauslöschung entlang der Gefäßkanten ('opposed-phase artefact') zu einer verminderten Anzahl sichtbarer Seitenäste und somit verminderter Evaluierbarkeit der Koronarsegmente. Die diagnostische Aussagekraft in den abgebildeten Koronarsegmenten blieb erhalten. Der Einsatz der radialen Datenakquisitionstechnik ist daher derzeit außer bei Patienten mit bekannten Herzrhythmusstörungen routinemäßig nicht empfehlenswert.

In einem folgenden Studienansatz wurde die Kombination der oben genannten optimalen Bewegungskompensation mit einer steady-state free precession Bildgebungssequenz und isotropen Voxeldimensionen zur Abbildung des gesamten Koronarbaums in einem drei-dimensionalen Volumen evaluiert. Diese 'whole heart' MR-Koronarangiographie führte in akzeptabler Untersuchungszeit (18 ± 6 min) zu einer reproduzierbar hohen und diagnostischen Bildqualität und einer zuverlässigen Detektion von Koronarstenosen im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie (Sensitivität 78%, Spezifität 91%).

Neben der Beurteilung der luminographischen Veränderungen untersuchten wir die Möglichkeit der Gefäßwanddarstellung. Die ex-vivo Darstellung der arteriellen Gefäßwand bei 7.0 Tesla resultierte in einer mikroskopischen Abbildung (räumliche Auflösung $79 \times 79 \times 109\mu\text{m}$) der Wandschichten; im direkten Vergleich zur Histologie ermöglichte die MR-Bildgebung die zuverlässige Detektion von atherosklerotischen Läsionen ab einer Plaquegröße von 0.4mm^2 .

Die vorgestellten Studien trugen durch die Etablierung individuell adaptierter, prospektiver Bewegungskompensationsstrategien entscheidend zu einer optimierten MR-Koronarangiographie mit reproduzierbar hoher diagnostischer Zuverlässigkeit bei und legten somit die Grundlage für deren zukünftige Einbindung in klinische Routineanwendungen. Die MR-Koronarangiographie in Kombination mit einer Visualisierung der koronaren Gefäßwand kann als integrativer Bestandteil der klinischen Evaluation für die kardiovaskuläre Diagnostik und Risikostratifizierung von Patienten mit bekannter oder präklinischer koronarer Herzerkrankung einen wichtigen Beitrag leisten.

4 Literaturverzeichnis

1. Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, Herrington DM, Salido TB, Kitzman DW, Little WC, Link KM. 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; 100:1697-1702.
2. Paetsch I, Jahnke C, Wahl A, Gebker R, Neuss M, Fleck E, Nagel E. Comparison of dobutamine stress magnetic resonance, adenosine stress magnetic resonance, and adenosine stress magnetic resonance perfusion. *Circulation*. 2004; 110:835-842.
3. McCann R, Schwartz L, Pieper K. Vascular complications of cardiac catheterization. *J Vasc Surg*. 1991; 14:375-381.
4. Gleichmann U. *Z Kardiol*. 1997; 86:879-881.
5. Van Buuren F, Horstkotte D. 21. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Clin Res Cardiol*. 2006; 95:383-387.
6. Deshpande VS, Shea SM, Laub G, Simonetti OP, Finn JP, Li D. 3D magnetization-prepared true-FISP: a new technique for imaging coronary arteries. *Magn Reson Med*. 2001; 46:494-502.
7. Spuentrup E, Buecker A, Stuber M, Botnar R, Nguyen TH, Bornert P, Kolker C, Gunther RW. Navigator-gated coronary magnetic resonance angiography using steady-state-free-precession: comparison to standard T2-prepared gradient-echo and spiral imaging. *Invest Radiol*. 2003; 38:263-268.
8. Bornert P, Jensen D. Coronary artery imaging at 0.5 T using segmented 3D echo planar imaging. *Magn Reson Med*. 1995; 34:779-785.
9. Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P. SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magn Reson Med*. 1999; 42:952-962.
10. McKinnon GC. Ultrafast interleaved gradient-echo-planar imaging on a standard scanner. *Magn Reson Med*. 1993; 30:609-616.
11. Dirksen MS, Kaandorp TA, Lamb HJ, Doornbos J, Corot C, de Roos A. Three-dimensional navigator coronary MRA with the aid of a blood pool agent in pigs: improved image quality with inclusion of the contrast agent first-pass. *J Magn Reson Imaging*. 2003; 18:502-506.
12. Huber ME, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Nagel E, Fleck E, Boesiger P, Maggioni F, Cavagna FM, Stuber M. Performance of a new gadolinium-based intravascular contrast agent in free-breathing inversion-recovery 3D coronary MRA. *Magn Reson Med*. 2003; 49:115-121.
13. Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E, Langerak SE, Weber OM, Pedersen EM, Schmidt M, Botnar RM, Manning WJ. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med*. 2001; 345:1863-1869.
14. Manning WJ, Li W, Edelman RR. A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography. *N Engl J Med*. 1993; 328:828-832.

15. Botnar RM, Stuber M, Kissinger KV, Kim WY, Spuentrup E, Manning WJ. Noninvasive coronary vessel wall and plaque imaging with magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2000; 102:2582-2587.
16. Casscells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation*. 2003; 107:2072-2075.
17. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003; 108:1772-1778.
18. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003; 108:1664-1672.
19. Fayad ZA, Fuster V. Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque. *Circ Res*. 2001; 89:305-316.
20. Yuan C, Mitsumori LM, Beach KW, Maravilla KR. Carotid atherosclerotic plaque: noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions. *Radiology*. 2001; 221:285-299.
21. Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner C, Kuettner A, Georg C, Ohnesorge B, Herdeg C, Claussen CD, Karsch KR. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:1430-1435.
22. Stuber M, Botnar RM, Danias PG, Kissinger KV, Manning WJ. Submillimeter three-dimensional coronary MR angiography with real-time navigator correction: comparison of navigator locations. *Radiology*. 1999; 212:579-587.
23. Wang Y, Watts R, Mitchell I, Nguyen TD, Bezanson JW, Bergman GW, Prince MR. Coronary MR angiography: selection of acquisition window of minimal cardiac motion with electrocardiography-triggered navigator cardiac motion prescanning--initial results. *Radiology*. 2001; 218:580-585.
24. Leiner T, Katsimaglis G, Yeh EN, Kissinger KV, van Yperen G, Eggers H, Manning WJ, Botnar RM. Correction for heart rate variability improves coronary magnetic resonance angiography. *J Magn Reson Imaging*. 2005; 22:577-582.

25. Hackenbroch M, Nehrke K, Gieseke J, Meyer C, Tiemann K, Litt H, Dewald O, Naehle CP, Schild H, Sommer T. 3D motion adapted gating (3D MAG): a new navigator technique for accelerated acquisition of free breathing navigator gated 3D coronary MR-angiography. *European radiology*. 2005; 15:1598-1606.
26. Langreck H, Schnackenburg B, Nehrke K, Boernert P, Wahl A, Paetsch I, Bornstedt A, Fleck E, Nagel E. MR coronary artery imaging with 3D motion adapted gating (MAG) in comparison to a standard prospective navigator technique. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005; 7:793-797.
27. Jokinen V, Tapanainen JM, Seppanen T, Huikuri HV. Temporal changes and prognostic significance of measures of heart rate dynamics after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *The American journal of cardiology*. 2003; 92:907-912.
28. Stuber M, Botnar RM, Danias PG, Sodickson DK, Kissinger KV, Van Cauteren M, De Becker J, Manning WJ. Double-oblique free-breathing high resolution three-dimensional coronary magnetic resonance angiography. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34:524-531.
29. Kessler W, Laub G, Achenbach S, Ropers D, Moshage W, Daniel WG. Coronary arteries: MR angiography with fast contrast-enhanced three-dimensional breath-hold imaging--initial experience. *Radiology*. 1999; 210:566-572.
30. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A, Jr., Russell RO, Jr., Ryan TJ, Smith SC, Jr. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33:1756-1824.
31. Wang Y, Riederer SJ, Ehman RL. Respiratory motion of the heart: kinematics and the implications for the spatial resolution in coronary imaging. *Magn Reson Med*. 1995; 33:713-719.
32. Spuentrup E, Buecker A, Stuber M, Kuhl HP. Images in cardiovascular medicine. Visualization of anomalous coronary artery in the presence of arrhythmia using radial balanced fast field echo coronary magnetic resonance angiography. *Circulation*. 2003; 107:e214.
33. Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT, Jayasundera T, Worthley SG, Helft G, Aguinaldo JG, Badimon JJ, Sharma SK. Noninvasive in vivo human coronary artery lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2000; 102:506-510.
34. Desai MY, Lai S, Barmet C, Weiss RG, Stuber M. Reproducibility of 3D free-breathing magnetic resonance coronary vessel wall imaging. *Eur Heart J*. 2005; 26:2320-2324.
35. Maintz D, Ozgun M, Hoffmeier A, Fischbach R, Kim WY, Stuber M, Manning WJ, Heindel W, Botnar RM. Selective coronary artery plaque visualization and differentiation by contrast-enhanced inversion prepared MRI. *Eur Heart J*. 2006; 27:1732-1736.

5 Abkürzungen

- CMR Kardiale Magnetresonanz
- SSFP Steady-state free precession
- EPI Echo planar imaging
- SENSE Sensitivity encoding
- CT Computertomographie
- ROI Region of interest
- ROC Receiver-operating curve
- ACC American College of Cardiology
- AHA American Heart Association
- LAD Left anterior descending artery
- LCX Left circumflex artery
- RCA Right coronary artery
- SNR Signal-to-noise ratio
- CNR Contrast-to-noise ratio
- 1D Ein-dimensional
- 2D Zwei-dimensional
- 3D Drei-dimensional

6 Wissenschaftliche Kooperationen

Mit folgenden Institutionen und Personen bestand eine Zusammenarbeit:

- Dr. Kay Nehrke, Philips Research Laboratories and Clinical Science, Hamburg
- Prof. Dr. Matthias Stuber, Associate Professor, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA
- Prof. Dr. Peter Boesiger, Institut f. Biomedizinische Technik, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, Schweiz
- Prof. Dr. Sebastian Kozerke, Institut f. Biomedizinische Technik, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, Schweiz
- Prof. Dr. Stephan Achenbach, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen

7 Danksagung

An erster Stelle darf ich mich bei Herrn Dr. Kay Nehrke und Herrn Dr. Peter Boernert aus dem Philips Forschungslabor in Hamburg für die exzellente Zusammenarbeit bedanken. Die Möglichkeit, die aktuellen Weiterentwicklungen des Philips Forschungslabors in das klinisch genutzte MR Scannersystem am Deutschen Herzzentrum zu integrieren sowie die unkomplizierte und stete Bereitschaft zur technischen Unterstützung haben einen wesentlichen Anteil an den wissenschaftlichen Arbeiten der vorliegenden Habilitationsschrift.

Mein ganz besonders herzlicher Dank gilt meinem Lebensgefährten Herrn Priv.-Doz. Dr. Ingo Paetsch, der mein wissenschaftliches Interesse von Anfang an mit viel Energie gefördert hat. Durch seine Motivation und verständnisvolle Unterstützung hat er entscheidend dazu beigetragen, dass ich nie die Freude an dieser Arbeit verloren habe.

Herrn Prof. Dr. Eckart Fleck bin ich für die kompetente wissenschaftliche Anleitung zu großem Dank verpflichtet. Seine kontinuierliche Förderung und kritische Diskussion meiner Projekte sowie die stete Bereitschaft zur profunden logistischen Unterstützung der gesamten Arbeitsgruppe haben meine wissenschaftliche Karriere wesentlich geprägt.

Herrn Dr. Bernhard Schnackenburg danke ich für seine unersetzbare Hilfe, die zahlreichen wertvollen Anregungen bei der Projektplanung und seine zum Glück nicht erschöpfbare Geduld, einem Mediziner die Physik der Magnetresonanztomographie nahezubringen. Herrn Dr. Axel Bornstedt danke ich für die technische Hilfestellung und die Einweisung in die Scanprozeduren.

Herrn Dr. Rolf Gebker und Herrn Dr. Robert Manka danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit, die zu einer effektiven Umsetzung aller Projekte und zu einer guten Arbeitsatmosphäre entscheidend beigetragen hat.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen der Abteilung für kardiale Magnetresonanztomographie am Deutschen Herzzentrum Berlin danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Studien.

Ich danke Frau Prof. Dr. Annette Geibel für ihre uneingeschränkte Unterstützung und Motivation zu Beginn meiner beruflichen Tätigkeit; mit ihrer Begeisterungsfähigkeit hat sie meine Entscheidung für einen universitären Werdegang wesentlich beeinflusst. Herrn Prof. Dr. Christoph Bode verdanke ich durch seine Förderung den frühen und gelungenen Einstieg in die Forschungstätigkeit.

8 Erklärung

gemäss § 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

.....
Dr. med. Cosima Jahnke