

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Perfusionsmessungen am menschlichen Herzen  
mit der Magnetresonanztomographie –  
Quantifizierung mit der Spin Labeling Technik**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Christian Düren

aus Treuchtlingen

Würzburg, November 2004

## Referentenblatt

Referent: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. W.R. Bauer

Koreferent: Prof. Dr. med. G. Ertl

Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung:

Der Promovend ist Arzt.

*Die Beobachtung muss in der Heilkunde den ersten Platz einnehmen. Je reiner und unverfälschter sie durchgeführt wird, desto weiter werden wir kommen. Es ist schwer, richtig und unvoreingenommen zu beobachten. Aber alle Einzelbeobachtungen, so genau sie auch sein mögen, können nichts helfen, wenn nicht eins hinzukommt: die Fähigkeit, die gewonnene Einzelbeobachtung künstlerisch zu einem Bilde zusammensetzen, oder besser zusammenzuschauen. Der Künstlerarzt hat diese Fähigkeit, ohne sich ihrer bewusst zu sein.*

Walther Klußmann, 1937

Für meine Eltern.

1.	EINLEITUNG.....	1
2.	MATERIAL UND METHODEN.....	3
2.1	HERZKRANZGEFÄßE.....	3
2.2	ISCHÄMIEDIAGNOSTIK AM HERZEN.....	5
2.3	MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE.....	7
2.3.1	Grundlagen.....	7
2.3.2	MR –Perfusionsmessung: First Pass.....	12
2.4	SPIN LABELING.....	13
2.4.1	Theorie der KM freien Perfusionsmessung.....	13
2.4.2	Studienprotokoll.....	16
2.4.3	Auswertung und Ergebnisdarstellung.....	20
3.	ERGEBNISSE.....	23
3.1	ERGEBNISSE PROBANDEN.....	23
3.1.1	T <sub>1</sub> Relaxationszeit.....	24
3.1.2	Perfusion und Relaxationsratenänderung $\Delta R_1$ .....	26
3.2	ERGEBNISSE PATIENTEN.....	28
3.2.1	T <sub>1</sub> Relaxationszeit.....	29
3.2.2	Perfusion und Relaxationsratenänderung $\Delta R_1$ .....	29
3.2.3	Fallbetrachtung bei Patienten.....	30
4.	DISKUSSION.....	34
5.	ZUSAMMENFASSUNG.....	38
6.	ABKÜRZUNGEN.....	40
7.	LITERATURVERZEICHNIS.....	42

# 1. EINLEITUNG

Die ischämischen Herzkrankheiten sind die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen. Trotz aller Fortschritte ist das Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu sterben ca. 50%. Das Risiko, an Krebs zu erkranken, liegt im Vergleich bei ca. 20%. In Deutschland geschehen jährlich ca. 65.000 tödliche Myokardinfarkte (MI), 150.000 Menschen sterben auf Grund einer chronisch ischämischen Herzerkrankung. Insgesamt sind 2001 rund 850.000 Menschen in Krankenhäusern aufgrund koronarer Herzkrankheit (KHK) oder eines MI behandelt worden, bei ca. 30 % wurde operativ interveniert. Die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus liegt bei ca. 9 Tagen [8]. Die Kosten als auch die persönliche Belastung durch KHK sind immens. Eine frühzeitige Diagnose und Einleitung einer adäquaten Therapie muss das Ziel bleiben. Die KHK kann zu Angina pectoris (AP), Myokardinfarkt (MI) und Wandbewegungsstörungen (WBS) führen mit der Folge der Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Wichtig für die Diagnostik ist nicht nur die Morphologie einer Stenose, sondern auch deren funktionelle Bedeutung für das Myokard.

Die Untersuchungen bei Verdacht auf eine ischämische Herzkrankheit reichen vom herkömmlichen Elektrokardiogramm (EKG) über bildgebende Verfahren, wie die Echokardiographie, bis zur Linksherzkatheteruntersuchung im Herzkatheterlabor [38]. In einem Angiogramm lassen sich Rückschlüsse auf den Versorgungstyp des untersuchten Herzens, Stenosen oder Verschlüsse und Kollateralenbildung im Koronargefäßsystem ziehen. Keine Information gewinnt man hingegen über die Mikrozirkulation im Myokardgewebe. Diese Größe ist für die Prognose, Diagnose und Therapieentscheidung einer ischämischen Erkrankung sehr wichtig [7], [38]. Die Mikrozirkulation und damit die Sauerstoffversorgung der Herzens korreliert jedoch oft besser mit der funktionellen Folge einer Stenose in den Herzkranzgefäßen als die Morphologie der Stenose selbst [15], [37], [52]. Positronenemissionstomographie und Szintigraphie können diesen Parameter qualitativ bewerten [11]. Die hohe Belastung für den Patienten und die schlechte räumliche Auflösung sprechen gegen diese Methoden.

Die diagnostischen Verfahren mit der Magnetresonanz (MR) haben sich in den letzten Jahren vor allem auf die Untersuchung mit Kontrastmittel (KM), die First-Pass Methode, konzentriert. Diese nicht invasive bildgebende Diagnostik verfolgt mit Hilfe

der MR- Schnittbildgebung die Dynamik der KM Verteilung im Herzmuskelgewebe [27], [47-49]. Die Gewebedurchblutung lässt sich computergestützt aus den Kontrastdifferenzen und Konzentrations-Zeit-Kurve errechnen [21]. Obwohl die First-Pass Technik in der Kardiologie ein weitgefächertes Anwendungsgebiet findet, sind die Probleme dieser Untersuchung bekannt. Die KM Applikation schränkt die Wiederholbarkeit ein, die Daten müssen auf komplizierte Weise ausgewertet werden.

Ein neuer Ansatz zur Perfusionsbestimmung ohne KM zeichnet sich durch die Verwendung der sogenannten MR-Spin Labeling Methode ab. Mit dem Spin Labeling können Wasserstoffprotonen im MR spezifisch magnetisiert werden. Dies geschieht entweder durch direkte Präparation der einfließenden Spins oder bei spezifischen Präparation der Bildgebungsschicht und dem Belassen der nachfließenden Spins in magnetischer Ordnung. So wird in beiden Fällen Wasser (Blut) als frei einfließendes KM genutzt. Diese Technik kann folglich auf einfache Weise wiederholt werden. Vor mehr als zehn Jahren wurde bereits an isolierten Mäuseherzen Perfusion gemessen [51]. Bauer et al. haben mit Perfusionsmessungen an Mäuseherzen gezeigt, dass die myokardiale Perfusion direkt mit der  $T_1$  Relaxationszeit korreliert [2], [3], [35]. Um zwischen nachfließenden (unpräparierten) und vorhandenen (präparierten) Spins zu differenzieren, wurden Werte nach globaler und schicht-selektiver Sättigung bestimmt. Diese Spin Labeling Technik wurde zuerst an Herzen von lebenden Mäusen getestet [5], [23], [43]. Erst dannach wurde diese Untersuchung an gesunden Probanden implementiert und durchgeführt [28], [29], [39], [40]. Probleme hierbei waren z.B. noch die Ungenauigkeiten, die durch die Triggerung der Aufnahmen und die Atmung auftraten.

Mit der vorliegenden Arbeit soll eine Methode entwickelt und implementiert werden, die myokardiale Perfusion quantifizieren kann, die nicht invasiv und beliebig oft wiederholbar ist. Die Messungen werden in Ruhe und pharmakologisch provoziertem Stress durchgeführt. Die myokardialen Perfusionsreserven von gesunden Probanden und von Patienten mit angiographisch nachgewiesener KHK sollen untersucht werden [12], [41], [42]. Die Beurteilbarkeit von Teilen des Herzens hinsichtlich der Mikrozirkulation und der hieraus ableitender Konsequenzen in der klinischen Behandlung sind das primäre Ziel.

## 2. MATERIAL UND METHODEN

In diesem Kapitel werden die Anatomie der Herzkranzgefäße und diverse Möglichkeiten, deren Pathologien zu diagnostizieren, dargestellt. Die Erläuterung der Technik der Magnetresonanztomographie (MRT) wird auf die relevanten Fakten beschränkt. Ein genauer Überblick über die Theorie der KM- freien Perfusionsmessung (Spin Labeling Technik), Sequenz, den Untersuchungsablauf, die Auswertung und statistische Verarbeitung der Ergebnisse wird gegeben.

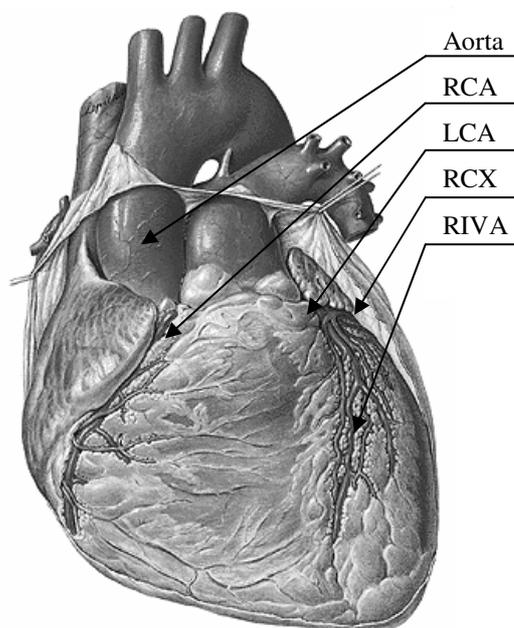
### 2.1 HERZKLANZGEFÄßE

Das Herz bedarf einer gut angepassten Versorgung mit Sauerstoff. Es wird durch die Herzkranzgefäße mit Blut versorgt. Am Sinus aortus entspringen die zwei Hauptstämme dieser Arterien (A.)

Der rechte Stamm, die A. coronaria dextra (RCA) versorgt den rechten Vorhof, die rechte Kammer und den hinteren Teil des Septums (vgl. Bild 2.1 und Bild 2.2).

Der linke Stamm, die A. coronaria sinistra (LCA, „left coronary artery“), teilt sich in den Ramus circumflexus

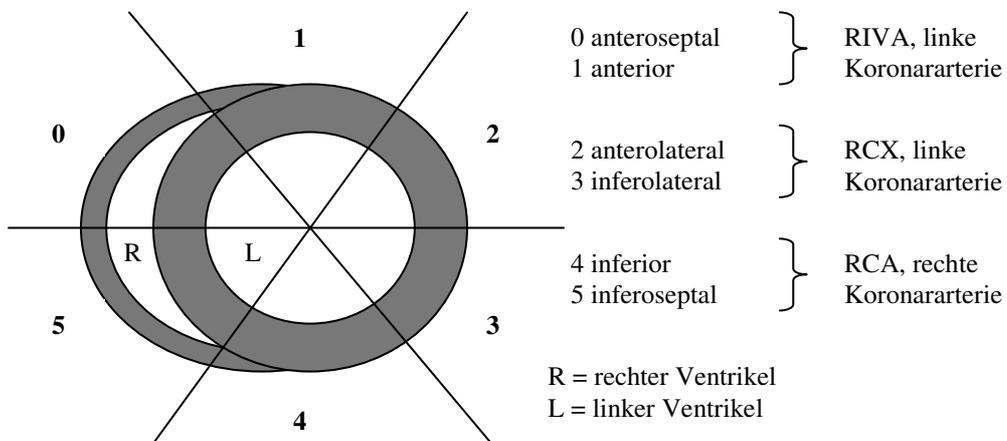
(RCX) der bis zur Facies diaphragmatica zieht und den Ramus interventricularis anterior (RIVA). Die beiden Stämme versorgen den linken Vorhof, die Wand des linken Ventrikels bzw. zum Teil das Septum und die rechte Kammer (vgl. Bild 2.2) [32]. Eine genaue anatomische Zuordnung kann natürlich nicht getroffen werden. Um aber die Vergleichbarkeit von Untersuchungen zu gewährleisten, wurden in vielen Bereichen der Medizin Standards eingeführt.



**Bild 2.1:** Herzkranzgefäße: Blick auf den rechten Ventrikel in situ [32]

Die American Heart Association (AHA) hat 2002 eine überarbeitete Einteilungsempfehlung für die myokardiale Segmente bei bildgebenden Untersuchungsverfahren am Herz herausgegeben [1]. Diese Nomenklatur gilt nicht nur für die MRT, sondern auch für die Echokardiographie, Computertomographie und Myokardszintigraphie. Bei der Festlegung wurden gesicherte Erkenntnisse der Anatomie und Pathologie miteinbezogen. Es wird hierbei zwischen Basis, mittlerem Drittel, dem spitzennahem Drittel und der Spitze unterschieden. Die Basis und das mittlere Drittel sind in je sechs Segmente und das spitzennahe Drittel in vier Segmente gegliedert. Hinzu kommt als Segment die Herzspitze (Apex).

Die Nummerierung der Segmente im Bild 2.2 orientiert sich an diesen Richtlinien der AHA und ist die Grundlage der Auswertung der Untersuchungen dieser Arbeit. Da nur die Segmente des mittleren Drittels des linken Ventrikels beobachtet werden, wurden diese Segmente von 0 bis 5 nummeriert. Die Bezeichnungen der einzelnen Segmente (anterior, anteroseptal, anterolateral, inferolateral, inferior und inferoseptal) sind gemäß der Standardisierung der AHA benannt.

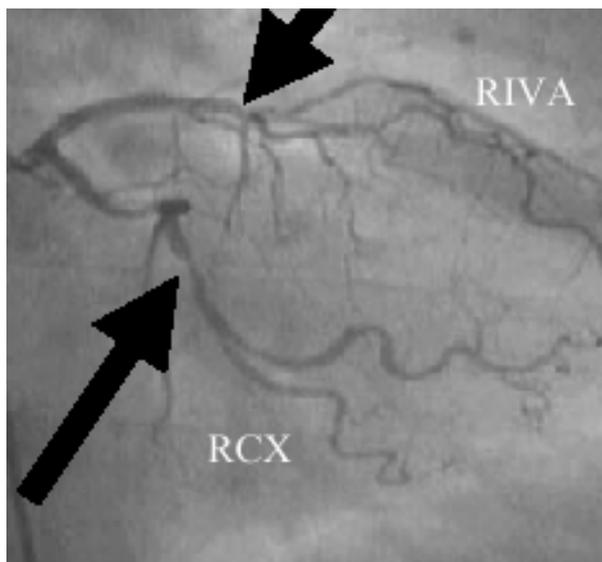


**Bild 2.2:** Versorgungsgebiete der Herzkranzgefäße für den linken Ventrikel in der Kurzachsensicht, mittleres Drittel. Modifiziert nach [1].

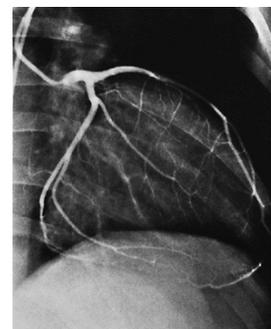
## 2.2 ISCHÄMIEDIAGNOSTIK AM HERZEN

Die Anamnese und genaue Erfragung der Krankheitsgeschichte des Patienten kann neben den typischen Symptomen wie AP den Verdacht auf KHK erhärten. Es gibt diverse Verfahren, um im Myokard Ischämie nachzuweisen.

Die Diagnose der KHK, also die präzise Lokalisation und Ausmaß der Stenose in einem Herzkranzgefäß, wird durch die Herzkatheteruntersuchung objektiviert. Da dieses Verfahren sehr invasiv ist, müssen klare Indikationen und Konsequenzen aus dem Untersuchungsergebnis zu erwarten sein. Über einen Zugang in der Leistenarterie können so mehrere Untersuchungen gemacht werden. Die linksventrikuläre Angiographie in zwei Ebenen gibt Aufschluss über Herzgröße, die Wandbewegung und Funktion der Klappen. Dies geschieht durch Injektion von jodhaltigem KM.



**Bild 2.3:** Linksherzkatheteruntersuchung, Koronarangiographie links: KM Darstellung der linken Herzkranzarterie mit Kalibersprung in RIVA und RCX [10]  
unten: Überblick, RIVA Stenose



Bei der Koronarangiographie werden ebenfalls durch KM-Injektion die rechte und linke Herzkranzarterie in mehreren Projektionsrichtungen dargestellt (vgl. Bild 2.3). Die Stenosen können semi-quantitativ vermessen werden. Daraus kann eine Minderperfusion des versorgten Myokards vermutet werden. Gesichert werden kann eine Ischämie hingegen durch die Herzkatheteruntersuchung nicht, da Morphe und Relevanz einer Stenose häufig nicht korrelieren [15], [37], [52].

Weiterhin muss an die Invasivität der Methode bei der Indikationsstellung gedacht werden. Das Risiko, eine schwerwiegende Komplikation iatrogen zu induzieren, konnte in den vergangenen Jahren zwar immer mehr gesenkt werden, dennoch gibt es Risiken: es kann zu einer allergischen Reaktion auf das KM kommen, auch die Nierenbelastung ist nicht zu unterschätzen. Sehr häufig ist die durch das jodhaltige KM ausgelöste Hyperthyreose. Bei der Durchführung der Untersuchung kann es zur Dissektion von Gefäßen (Iliaca, Aorta und Koronargefäß) kommen. Der Katheter im Herzventrikel kann zu lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen führen. Der psychische Druck für die untersuchten Patienten ist ebenfalls zu berücksichtigen. Ist der diagnostische Nutzen zu gering oder kann aus den Untersuchungsergebnissen keine Konsequenz gezogen werden, sollte auf dieses Verfahren verzichtet werden [10].

Die Myokardszintigraphie ist eine nuklearmedizinische Methode der myokardialen Ischämiediagnostik. Es werden Radiotracer eingesetzt, die sich flussproportional in den Myozyten anreichern. Hierfür werden z.B. Tc99m Präparate eingesetzt. Die Untersuchung erfolgt in Ruhe und unter ergometrischer Belastung. So können reversible, belastungsinduzierte und fixierte Ischämien unterschieden werden. Zwar kann eine qualitative Beurteilung der Folge der Stenose eines Gefäßes für das betreffende Herzareal erfolgen, aber eine schlechte räumliche Auflösung, die Invasivität der Methode durch die Verwendung radioaktiver Marker sowie die teilweise schlechte Beurteilbarkeit mancher Herzareale durch Absorptionseffekte relativieren die diagnostische Aussagekraft [10], [11].

Alle genannten Methoden weisen einen schon erwähnten Nachteil auf: die Perfusion des Myokards kann nicht quantifiziert werden. Doch gerade die Abnahme der Perfusion und der Perfusionsreserve sind Parameter für die funktionelle Relevanz, der weiteren therapeutischen Optionen sowie der Prognose einer Stenose. Deshalb muss eine Methode entwickelt und modifiziert werden, die diesem diagnostischen Kriterium gerecht wird. Die MRT bietet hierzu wertvolle Ansätze. Zwei Methoden, eine kontrastmittelgestützte und eine kontrastmittelfreie, werden nach einer kurzen Einführung in die Technik der MRT dargestellt.

## 2.3 MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE

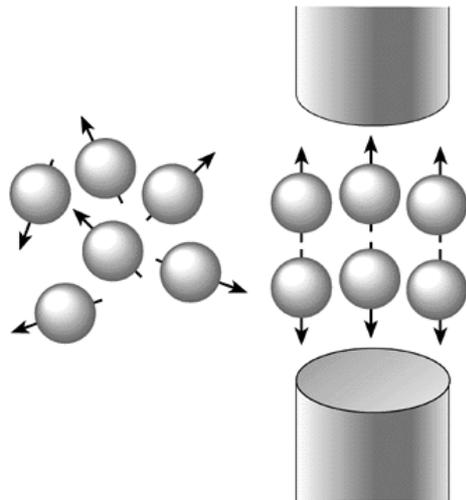
Um den Ansatz des KM freien Messens der Herzperfusion zu verstehen, muss eine kurze Erläuterung der relevanten Sachverhalte erfolgen. Eine schnittbildgebende MRT Messung besteht aus drei Teilphasen. Die Aufnahme beginnt mit der Anregungsphase, in der die Magnetisierung durch ein Hochfrequenz (HF)-Signal aus dem Gleichgewichtszustand angeregt wird (Kernspin). Dieser folgen die Evolutionsphase, in der das beobachtete System wieder in den Ruhezustand zurückkehrt (Relaxation) und die Detektionsphase, in der die Magnetisierung ausgelesen wird (Signalgewinnung).

### 2.3.1 Grundlagen

Der Kernspin  $I$  (aus dem Englischen „to spin“= sich drehen) ist der Gesamtdrehimpuls des Kerns, der sich aus den Bahndrehimpulsen und Eigendrehimpulsen der Nukleonen zusammensetzt. Der Spin entsteht durch eine Rotation des Kerns um eine kernfeste Achse. Von den Nukleonen sind für den medizinischen Bereich vor allem die Protonen interessant. Diese sind in einer Substanz ohne äußere Einflüsse statistisch verteilt. Wegen ihrer elektrischen Ladung induzieren sie dadurch ein schwaches Magnetfeld und besitzen somit ein magnetisches Dipolmoment:

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot I \quad [\text{Formel 2.1}]$$

Dies betrifft nur die Kerne mit ungerader Anzahl von Nukleonen. Das Dipolmoment ist für Wasserstoff am größten, da für dieses Element  $\gamma$  maximal ist. Legt man ein äußeres Magnetfeld an, so richten sich die Kernspins längs der magnetischen Feldlinien aus (vgl. Bild 2.4). Die beiden Zustände unterscheiden sich in ihrem jeweiligen Energiegehalt, es ergeben sich durch Wechselwirkung zusätzliche Energieniveaus. Diese Eigenschaft nennt man Kernresonanz und wird im Folgenden erläutert [6].



**Bild 2.4:** Die willkürliche Ausrichtung (links) der Protonen ändert sich im starken externen Magnetfeld (rechts), sie richten sich parallel oder antiparallel aus [24].

Kernspinresonanz ist die unter Resonanzbedingungen erfolgende Zustandsänderung von Atomkernen. In starken Magnetfeldern richten sich Atomkerne mit halbzahligen Kernspin entsprechend ihrem magnetischen Kernmoment in einer Vorzugsrichtung aus, genauer: das magnetische Kernmoment präzessiert mit der sogenannten Larmorfrequenz oder Präzessionsfrequenz  $\omega_0$  um diese Vorzugsrichtung:

$$\omega_0 = \gamma \cdot \vec{B}_0 \quad [\text{Formel 2.2}]$$

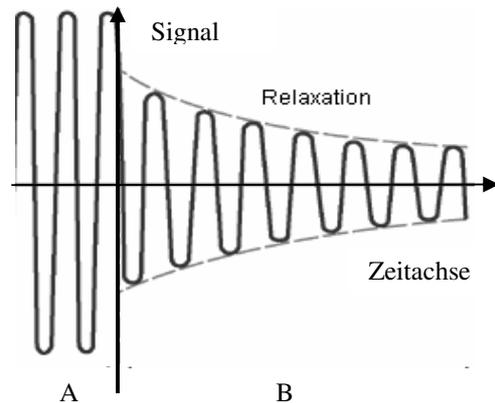
Jeder Kern mit  $I$  ungleich Null kann somit in einem Magnetfeld elektromagnetische Strahlung einer definierten Frequenz absorbieren und emittieren. Dieses Phänomen wird kernmagnetische Resonanz oder Nuclear Magnetic Resonance (NMR) bezeichnet [6].

Im Gleichgewicht hat die Magnetisierung, die sich parallel zum  $\vec{B}_0$ -Feld ausrichtet (z – Richtung), keine Querkomponente. Erst bei einer gewollten Störung der Gleichgewichtsmagnetisierung durch Zufuhr elektromagnetischer Energie in Form eines HF-Signals  $\vec{B}_1$  senkrecht zum äußeren Magnetfeld  $\vec{B}_0$  mit einer charakteristischen Frequenz  $\omega_1$  führt zu einer Energiezustandsänderung dieser Atomkerne und damit zum Wechsel der Ausrichtung im Magnetfeld. Der Magnetisierungsvektor  $\vec{M}$  präzediert mit Larmorfrequenz um die Richtung des  $B_0$ - Feldes und bewegt sich dabei mit immer größer werdendem Winkel um diese Richtung, also in Form einer spiralförmigen Bahn. Wird nun für eine kurze Dauer das HF-Feld mit der Frequenz  $\omega_1$  eingeschaltet, dreht sich die Magnetisierung um einen Anregungswinkel (Flipwinkel) um die x-Achse. Dieser Winkel ist ein Maß für die Sättigung oder der sogenannten longitudinalen Magnetisierung. Er kann z.B.  $90^\circ$  oder  $180^\circ$  betragen [4].

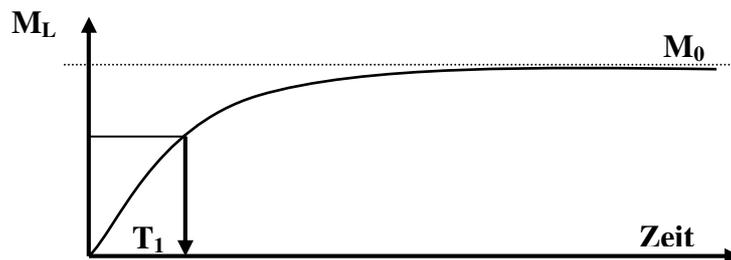
Die Phase der Relaxation beginnt mit dem Beenden der elektromagnetischen Frequenzüberlagerung. Die Atomkerne richten sich wieder in ihrer Vorzugsrichtung aus und erreichen den ursprünglichen Energiezustand. Dabei strahlen sie selbst kurzzeitig („Relaxationszeit“) elektromagnetische Wellen ab, die in einer Empfängerspule mit abnehmender Intensität gemessen werden können. Die Abnahme der Signalamplitude nach Beendigung der Sättigung ist in Bild 2.5 dargestellt.

Die Signale lassen Rückschlüsse auf die Protonenkonzentration und Umgebung zu. Unterscheiden lassen sich hierbei zwei Größen: Spin-Gitter Relaxationszeit ( $T_1$ ) und Spin-Spin Relaxationszeit ( $T_2$ ).

Beide sind grundsätzlich verschiedene Effekte. Bei der Spin-Spin Relaxationszeit wird lediglich Energie innerhalb des Spinsystems umgelagert. Energieaustausch mit der Umgebung findet hingegen bei der Spin-Gitter Relaxationszeit statt, bis die Besetzungszahlen der Energieniveaus ihren thermischen Gleichgewichtszustand erreicht haben [6].



**Bild 2.5:** Relaxationszeitmessung:  
A: anregender Hochfrequenzpuls  
B: von präzessierenden Atomkernen emittiertes Hochfrequenzsignal  
Die Signalamplitude nimmt nach Beendigung der Sättigung der Atomkerne ab [6].



**Bild 2.6:** longitudinale  $T_1$ -Relaxationszeitkurve

Die Spin-Gitter Relaxationszeit ( $T_1$ ) ist eine Zeitkonstante, die von der Stärke des äußeren  $\bar{B}_0$ -Feldes und der Bewegung der Moleküle abhängt. Die longitudinale Magnetisierung baut sich exponentiell nach Beendigung der HF-Einwirkung wieder auf (vgl. Bild 2.6). Die  $T_1$ -Relaxationszeit ist ein Maßstab für die Geschwindigkeit, mit der ein beobachteter Körper beim Einbringen in ein statisches Magnetfeld magnetisiert wird bzw. die Gleichgewichtsmagnetisierung nach einer induzierten Störung wieder erreicht wird.

Der zeitliche Verlauf der Magnetisierung  $\bar{M}_L$  in Bild 2.6 gilt für einen Flipwinkel von  $90^\circ$  und verkörpert folgende von der Zeit abhängige Funktion:

$$\bar{M}_L(t) = \bar{M}_0 \cdot \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right) \quad [\text{Formel 2.3}]$$

Aus dem Wissen um den Verlauf der Funktion kann mit Hilfe mathematischer Programme computergestützt das für den Kurvenverlauf charakteristische und gewebeabhängige  $T_1$  bei 66% der maximalen Magnetisierung abgelesen werden (vgl. Bild 2.6).

Die Spin-Spin Relaxationszeit ( $T_2$ ) ist ein Maß für den Zerfall der transversalen Magnetisierung. Durch die Wechselwirkung der Spins untereinander, die Magnetfeldvariationen verursachen, fluktuiert die Präzessionsfrequenz der Einzelspins regellos um die Larmorfrequenz. Dies führt zu einem Verlust der Phasenkohärenz, so dass die resultierende transversale Magnetisierung  $\bar{M}_T$ , die eine Projektion des Magnetisierungsvektors in die x-y Ebene darstellt, exponentiell abnimmt [9].

Die Signalgewinnung in der MRT und die damit zusammenhängende Ort-kodierung der gemessenen Signale sind ein komplexes Gebiet der Magnetresonanz (MR) und sollen hier nur prinzipiell erläutert werden. Im schon erwähnten äußeren Gleichfeld  $\bar{B}_0$  werden zusätzlich magnetische Feldgradienten überlagert, um MR-Signale von verschiedenen Volumenelementen des menschlichen Körpers zu erhalten. Nach einer Anregung zerfällt die Magnetisierung mit der Larmorfrequenz  $\omega$  [Hz=1/s] exponentiell. Die Empfängerspule erfährt durch die rotierende transversale Magnetisierung eine Induktionsspannung. Diese Spannung nimmt proportional zur Magnetisierung ab und wird als das MR-Signal detektiert. Der Signalabfall wird als „free induction decay“ oder freier Induktionsabfall bezeichnet. Die bisher betrachteten Prinzipien der magnetischen Kernresonanzverfahren haben die Summe von Signalen detektiert. Für die Darstellung eines MR-Bildes ist es aber notwendig, den Entstehungsort der einzelnen Signale zu kennen. Die Kodierung dieser Signale erfolgt mit Gradientenfeldern. Diese sind zusätzliche Magnetfelder, deren z.B. z-Komponente linear in einer bestimmten Raumrichtung zunimmt. Je nach Richtung spricht man von x-, y- und z-Gradienten. Um nun das Probenvolumen in einem Objekt örtlich kodiert zu

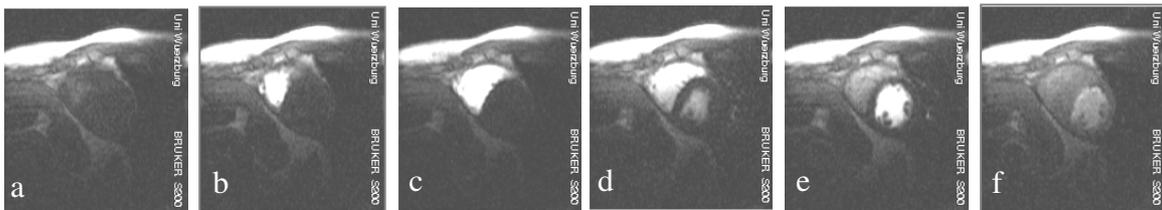
detektieren, bedarf es mehrerer Verfahren: der Schichtselektion, der Phasenkodierung und der Frequenzkodierung. Diese sollen hier nicht genauer erläutert werden [6].

Eine wesentliche Verkürzung der Aufnahmezeit gelang 1986 Haase et al. mit der Entwicklung der FLASH-Methode (engl.: „Fast Low Angle Shot“). Das vorgestellte Verfahren basiert auf der beschriebenen Gradientenechosequenz. Durch die Verwendung von Anregungspulsen, die den Magnetisierungsvektor nur um kleine Flipwinkel, wesentlich kleiner als  $90^\circ$ , auslenken, steht für den nächsten Phasenschritt auch ohne Wartezeit eine große longitudinale Magnetisierung zur Verfügung. Ein Anregungspuls, der die Magnetisierung um ca.  $10^\circ$  auslenkt, erzeugt 17% ( $\sin 10^\circ$ ) der maximal möglichen transversalen Magnetisierung und vermindert die longitudinale Magnetisierung nur um 1,6% ( $1 - \cos 10^\circ$ ). Auf diese Weise können die einzelnen Phasenschritte des Experiments ohne jegliche Wartezeit direkt hintereinander ausgeführt werden [16].

### 2.3.2 MR-Perfusionsmessung: First Pass

Für die KM Untersuchungen mit der MRT werden paramagnetische Lösungen eingesetzt. Diese verursachen eine Verkürzung der Relaxationszeiten. Man gibt  $T_1$ -gewichteten Sequenzen den Vorzug, weil die  $T_1$  Reduktion deutlicher zu messen ist.

Zu den paramagnetischen Substanzen gehört das Gadolinium (Gd), das als Kombinationspräparat mit dem Chelatbildnern DTPA (Diethylentriaminpentaessigsäure) verabreicht wird. Als MR-Kontrastmittel hat es heute weite Verbreitung gefunden. Es verteilt sich aufgrund seiner hydrophilen Eigenschaften, seiner elektrischen Ladung und seines Molekulargewichtes überwiegend extrazellulär, also im interstitiellen und intravasalen Raum [46]. Beim First Pass erscheint das mit KM markierte Blut in  $T_1$ -gewichteten Bildern hell. Eine auswertbare Information über die Perfusion erhält man aus der Signaländerung beim ersten Durchlauf („First Pass“) des



**Bild 2.7:** 6 Bilder aus einer Serie von 40 Bildern einer First Pass Messung:

- a) Precontrast
- b) Anflutung im rechten Ventrikel
- c) Bolusdurchgang im rechten Ventrikel,
- d) Kontrastmittel im Lungenkreislauf,
- e) Kontrastmittel im linken Ventrikel
- f) Kontrastmitteleinspülung ins Myokard

KM durch das Herz. Dabei flutet das KM in schlecht durchbluteten Herzsegmenten langsamer an und hat dort eine Intensitätsminderung zur Folge (vgl. Bild 2.7). Die relative Signaländerung ist direkt proportional zur lokalen Kontrastmittelkonzentration im Gewebe. Damit hat man die Möglichkeit, die gemessene Signall-Zeit-Verläufe in Konzentrations-Zeit-Verläufe umzurechnen und so Ischämie nachzuweisen [14]. Die Auswertung der First Pass Messungen erfolgte im Rahmen einer Diplomarbeit am Physikalischen Institut Würzburg durch Stefan Hirn [19].

In einem zeitlichen Abstand (15 - 20 min) zur KM Injektion kann in manchen Fällen (z.B. Narbe nach akutem MI) ein Hyperenhancement dargestellt werden. Ohne Late Enhancement ergibt sich bei MI eine bessere Prognose für den Patienten [14].

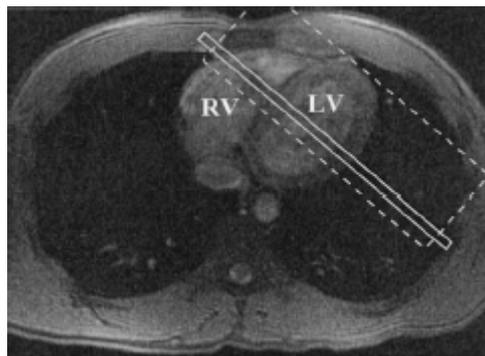
## 2.4 SPIN LABELING

Eine relativ neue Methode, um mit der MRT Perfusionsmessungen am Herzen durchführen zu können, ist die Technik des Spin Labelings. Im Gegensatz zum First Pass wird bei diesem Verfahren kein KM benötigt. Unpräpariertes Blut fließt in die präparierte Beobachtungsschicht und erzeugt eine charakteristische  $T_1$ -Verkürzung. Diese ist proportional zum Blutfluss und ist somit ein Perfusionsparameter.

### 2.4.1 Theorie der KM freien Perfusionsmessungen

Diese Messtechnik beruht auf global und selektiv präparierten  $T_1$ -Messungen. Um quantitative Perfusion bestimmen zu können, müssen mindestens zwei Messreihen durchgeführt werden. Es wird in einer ersten globalen Präparierung das gesamte Herz und die Umgebung mit einem HF-Feld überlagert. Das Blut relaxiert dann im Myokard und im Ventrikel mit dem gleichen  $T_1$  wie das nachströmende Blut (vgl. Bild 2.9 oben). Das einfließende Blut ändert folglich nichts an der  $T_1$  Zeit des Myokards im Vergleich zu anderen MR-Messungen.

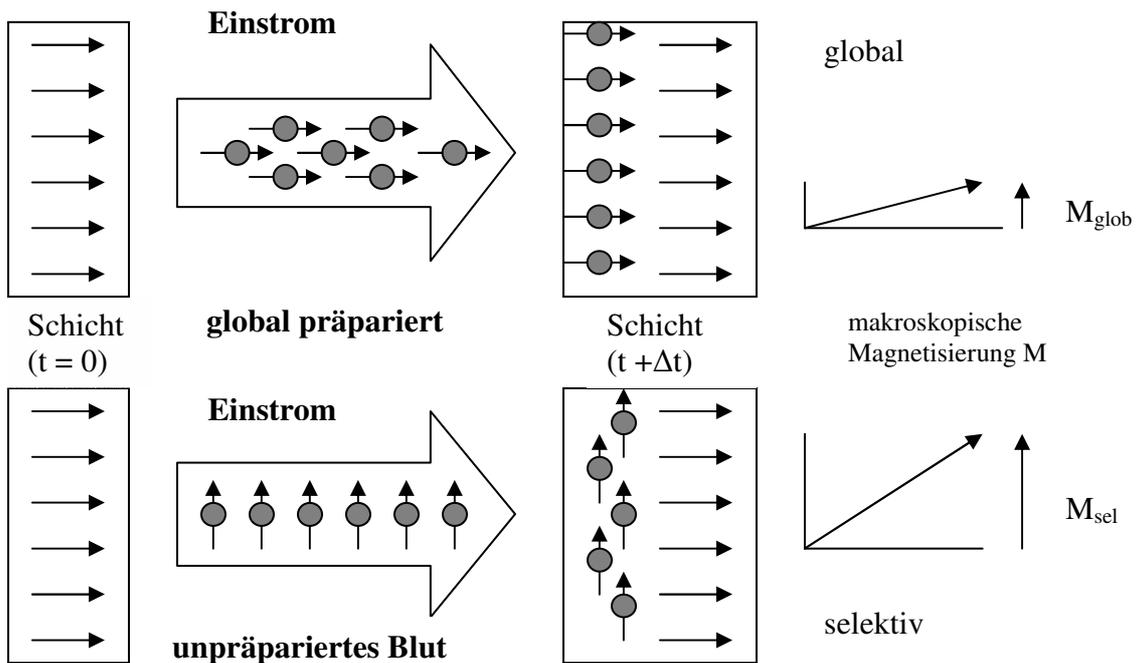
Anders verhält es sich bei einer selektiven Sättigung (vgl. Bild 2.8 und Bild 2.9 unten). Bei der schichtselektiven Präparation wird distal der Bildgebungsschicht in Richtung der Herspitze ein HF-Feld erzeugt. Folglich fließt ungesättigtes Blut mit einer viel höheren effektiven Magnetisierung in der Vorzugsrichtung des Blutflusses in das Myokard der beobachteten Schicht ein.



**Bild 2.8:** Schichtselektive Sättigung

Bei der globalen  $T_1$  Präparierung wird das gesamte Herz (RV ist der rechte und LV der linke Ventrikel) und damit das zufließende Blut präpariert.

Bei der schichtselektiven  $T_1$  Präparierung (gestrichelte Linie) fließt während der Messung ungesättigtes Blut in die Bildgebungsschicht (durchgezogene Linie) ein und führt damit effektiv zu einer  $T_1$  Verkürzung.



**Bild 2.9:** oben: es fließt präpariertes Blut in die präparierte Beobachtungsschicht (**global**)  
 unten: unpräpariertes Blut verursacht eine Veränderung der Magnetisierung (**schicht- selektiv**)

Die ungesättigten Spins im nachfließenden Blut mit ihrer durch das äußere statische Magnetfeld erzeugten Magnetisierung verursachen eine charakteristische Verkürzung der  $T_1$  Relaxationszeit [3], [12], [39], [42].

Diese Verkürzung ist umso größer, je mehr ungesättigte Spins in die Beobachtungsschicht nachfließen. Dies ist der Grund für die nochmalige Verkürzung der Relaxationszeit bei höherer Durchblutung des Myokards, z.B. bei pharmakologisch induzierter Maximaldurchblutung.

Die Abhängigkeit der  $T_1$  Verkürzung von der Perfusion lässt sich vereinfacht so darstellen [17]:

$$\frac{1}{\Delta T} = \frac{\Delta P}{\lambda} \quad \text{[Formel 2.4].}$$

Um die Perfusion in Ruhe bzw. Stress berechnen zu können, muss man folglich globale und schichtselektive in Ruhe sowie schichtselektive Aufnahmen unter

pharmakologischem Stress durchführen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass sich die Werte für  $T_1$  unter globaler Präparation bei gesteigerter Perfusion nicht ändern [39].

Die Berechnung der Perfusion erfolgt aus der quantitativen  $T_1$ -Bestimmung der globalen und selektiven Messung, genannt  $T_{1glob}$  und dem verkürzten  $T_{1sel}$ . Man verwendet ein Zwei-Kompartimente-Modell und vergleicht globale und selektive  $T_1$  Werte miteinander. Hinzu kommt ein Faktor  $\lambda$  [ml/g], der auch als Blut-Gewebe-Koeffizient bezeichnet wird.  $\lambda$  beträgt ca. 0,9 und wird als konstant über das komplette Myokard angenommen. Die Relaxationszeit für Blut, ( $T_{1Blut}$ ), die für die Berechnung der Perfusion nötig ist, wird nicht aus dem Myokard bestimmt, sondern in der Mitte des linken Ventrikels gemessen. Diese intraindividuell recht konstante Größe muss bei jedem Untersuchten bestimmt werden. Dies sollte möglichst in körperlicher Ruhe und unbedingt vor der KM Gabe erfolgen.

Mit den gemessenen Werten für die Relaxationszeiten und folgender Formel nach Bauer et al. kann die Perfusion berechnet werden [3]:

$$P = \frac{\lambda}{T_{1Blut}} \left( \frac{T_{1glob}}{T_{1sel}} - 1 \right) \quad \text{[Formel 2.5]}$$

Die errechnete Perfusion hat dann die Einheit [ml/g\*min]. Mit den Werten aus verschiedenen Segmenten und Ruhe-/Stressuntersuchungen kann dann eine diagnostische Abschätzung der funktionellen Relevanz einer Stenose gezogen werden.

Die Methode des Spin Labelings benötigt wie nun gezeigt kein KM, um Perfusion im Myokard zu bestimmen. Diese Technik der Ischämiediagnostik ist somit primär nicht invasiv. Da kein KM benötigt und der Patient keiner Strahlung ausgesetzt wird, kann die Untersuchung beliebig wiederholt werden. Es besteht weiterhin die Möglichkeit, mehrere Schichten des Myokards innerhalb eines Untersuchungsganges zu betrachten.

## 2.4.2 Studienprotokoll

Die der Arbeit zugrunde liegenden Messungen fanden im Rahmen einer Zusammenarbeit zwischen der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg und der Biophysik EP5 am Physikalischen Institut der Universität Würzburg statt. Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg genehmigte im März 2001 die Studie mit der Studiennummer 39/01.

Die Messungen für Spin Labeling wurden an einem Ganzkörpermagnetographen S200 der Firma BRUKER TOMIKON, Ettlingen, Deutschland, implementiert (Bild 2.10, links). Dieses Gerät hat eine statische Magnetfeldstärke von 2 T. Das verwendete Gradientensystem erlaubt Gradientenstärken von 31 mT/m bei einer Anstiegszeit von 600  $\mu$ s. Die Ansteuerung erfolgte durch das Programmpaket ParaVision, das ebenfalls von der Firma BRUKER stammt.



**Bild 2.10:** links: Ganzkörpermagnetograph Bruker S200  
rechts: Oberflächenspule

Zum Erreichen eines besseren Signal-zu-Rausch-Verhältnisses sendete die eingebaute Ganzkörperanregungsspule das Signal und eine eigens für diese Studie angefertigte Quadratur-Oberflächenspule (Bild 2.11, rechts) mit integriertem Vorverstärker detektierte es. Eine Beschreibung des Aufbaus und der grundsätzlichen Arbeitsweise dieser Spule ist in der Diplomarbeit von Herrn Förster, Physikalisches Institut der Universität Würzburg, zu finden [13].

Die Untersuchungen wurden mit folgender Sequenz durchgeführt: Repititionszeit = 2,9 ms/ Echozeit = 1,4 ms/ Flipwinkel  $\alpha = 5^\circ$ / Field of view = 300mm/ Schichtdicke = 12mm/ Auflösung (Matrix) = 128 x 80/ Bandbreite = 780 Hz. Akquisitionszeit pro Aufnahme waren 230 ms. Fünf  $90^\circ$  Pulse, gefolgt von Gradientenschaltungen führten innerhalb von 40 ms Spin Präparation zu einer Serie von Bildern.

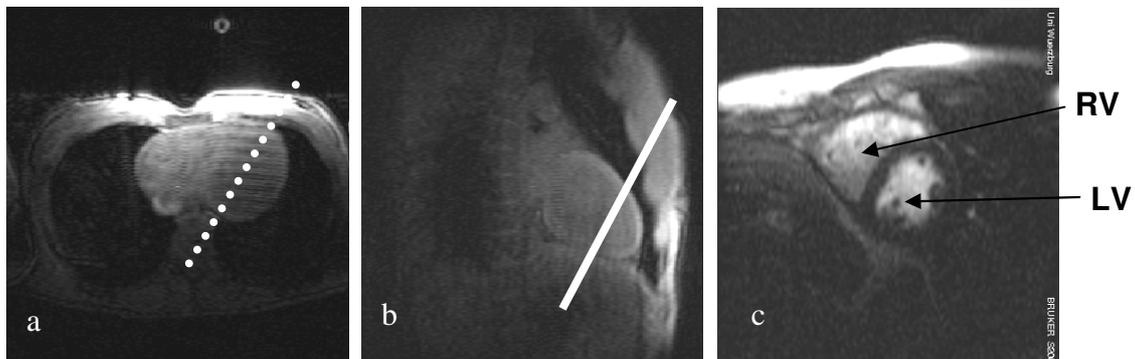
Sowohl Probanden als auch Patienten wurden vor der Untersuchung mündlich und schriftlich von einem Kardiologen über das Untersuchungsprotokoll und untersuchungsbedingte Nebenwirkungen umfassend informiert. Alle haben freiwillig und in dem Wissen, die Messung jederzeit abbrechen zu können, an der Untersuchung teilgenommen. In den letzten 12 Stunden vor der Untersuchung verzichteten Probanden und Patienten auf Koffein, Aminophylline oder Nitrate.

An der Studie nahmen 13 gesunde Probanden, davon fünf Frauen und acht Männer, teil. Keiner der Teilnehmer gab eine bestehende Grunderkrankung oder Probleme mit dem Herz-/ Kreislaufsystem an. Bei allen Probanden wurden Spin Labeling Perfusionmessungen des Herzens in Ruhe und unter medikamentösem Stress durchgeführt.

Es wurden 16 Patienten, davon drei Frauen und 13 Männer, mit klinischem Verdacht auf KHK in das Studienprotokoll aufgenommen. Bei neun Patienten war ein MI bekannt. Fünf dieser Patienten zeigten echokardiographisch WBS im jeweiligen Areal. Es wurden nur Patienten in das Studienprotokoll aufgenommen, wenn Sinusrhythmus vorlag. Die Patienten durften nicht an starker Herzinsuffizienz oder Karotisstenose leiden. Alle wurden in Ruhe mit der Spin Labeling- und zusätzlich mit der First Pass-Methode untersucht. Bei fünf Patienten wurde auf medikamentösen Stress verzichtet.

Bei beiden Teilgruppen wurden regelmäßig Blutdruck und kontinuierlich EKG überwacht. Über Pulsoxymetrie wurde ständig die aktuelle Sauerstoffsättigung des Blutes gemessen. Ein Kardiologe war während der gesamten Messzeit vor Ort, ein Defibrillator sowie ein Notfallkoffer mit Medikamenten standen ihm zur Verfügung.

Der Ablauf der Untersuchung war für Patienten und Probanden prinzipiell ähnlich und lief immer gleich ab. Eine EKG Ableitung wurde angelegt und ein Venenverweilkatheter in einen Kubitalvene eingeführt. Nach dem Setup des MR-Gerätes wurde zunächst die richtige Bildschicht für die Perfusionsmessungen gewählt.

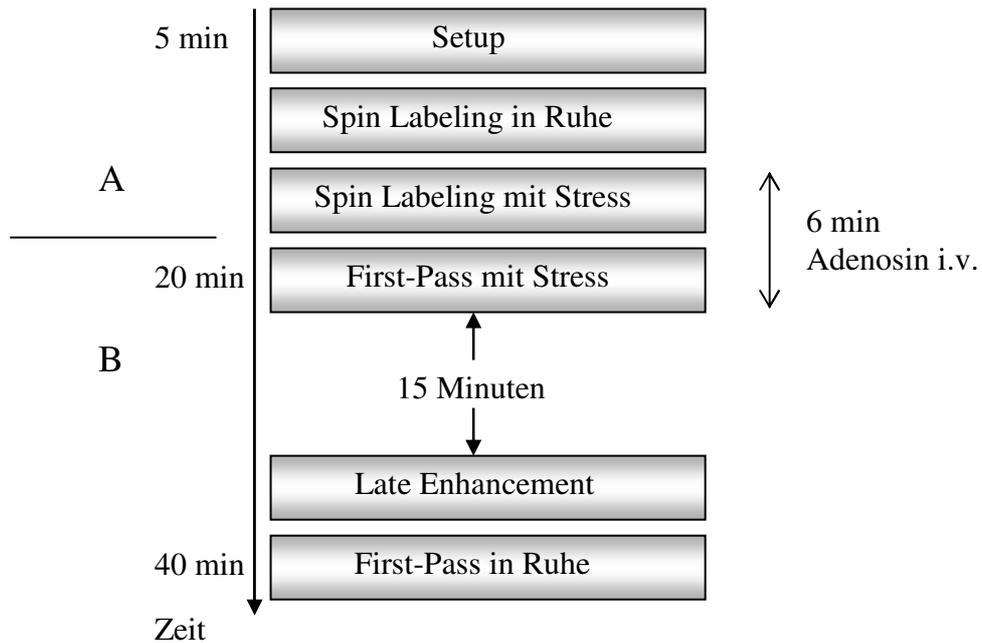


**Bild 2.11:** Schnittführung zur Auffindung der Kurzachse. a) Axialer Schnitt  
b) lange Herzachse c) Kurzachsenschnitt mit rechtem (RV) und linkem Ventrikel (LV)

Diese wurde distal einer aus der Herzkatheteruntersuchung bekannten Stenose wie folgt lokalisiert: mit einem Scout erhält man die axiale Schicht durch den Brustbereich (vgl. Bild 2.11 a). Entlang der weiß gepunkteten Linie geschnitten ergibt sich die lange Achse des Herzens (2-Kammerblick, vgl. Bild 2.11 b). Schneidet man die Langachse entlang der weißen durchgezogenen Linie, so erhält man den Kurzachsenschnitt (vgl. Bild 2.11 c). Dieser stellt die Aufsicht auf die Beobachtungsschicht dar.

Der Ablauf der Untersuchung war zweigeteilt. Zuerst wurden globale und schichtselektive Aufnahmen in Ruhe vorgenommen. Nach ca. zehn Messungen in Ruhe wurde Adenosin intravenös über sechs Minuten durch einen Perfusor appliziert. Bei Probanden wurden unter pharmakologischem Stress nur schichtselektive Spin Labeling Messungen durchgeführt (vgl. Bild 2.12 A), da die Werte von  $T_{1glob}$  sowohl in Ruhe als auch unter Stress als gleichwertig anzusehen sind [39].

Bei Patienten wurde in der ersten Hälfte der Stressuntersuchung schichtselektiv  $T_1$  gemessen. In der zweiten Hälfte wurde ein erster KM-Bolus injiziert. Nach fünfzehn Minuten erfolgte eine Late Enhancement Messung und die zweite KM Untersuchung in körperlicher Ruhe (vgl. Bild 2.12 A+B)



**Bild 2.12:** A: zeitlicher Ablauf des Messprotokolls für Probanden  
 A+B: zeitlicher Ablauf für Patientenuntersuchungen

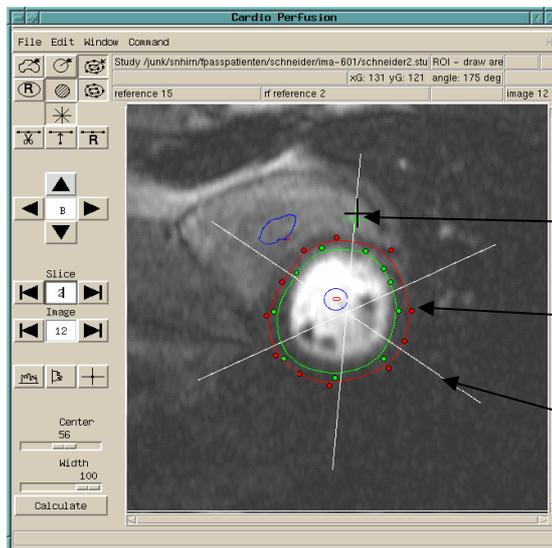
Der pharmakologische Stress wird durch Adenosin erzeugt. Dieses wird unverdünnt als Kurzinfusion in einer Dosierung von  $140 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$  über sechs Minuten intravenös infundiert. Dieses vor allem auf die Koronargefäße vasodilatierend wirkende Medikament induziert am Myokard eine „Luxusperfusion“, das Myokard wird ohne Leistungssteigerung besser durchblutet. So bewirkt es in den noch gut durchbluteten Bezirken eine starke Widerstanderniedrigung mit Durchflusssteigerungen. In schlecht durchbluteten, bis zur Ausschöpfung der Koronarreserve dilatierten Arteriolen ist die vasodilatatorische Wirkung nur gering oder gar nicht ausgeprägt. Dort kann es während des Adenosineinflusses sogar zur relativen Minderdurchblutung kommen: „Steal Effect“. Die einsetzende Gefäßdilataion führt somit nur bei gesundem Myokardgewebe zu einer Perfusionssteigerung, während in ischämischen Myokardarealen die Perfusion unverändert bleibt. Dieser Effekt bliebe ohne pharmakologischen Stress unerkannt.

Die unerwünschten Wirkungen des koronaren Vasodilators sind selbstlimitierend. Häufig sind Symptome wie Brustschmerz, Dyspnoe, Schwindel, Benommenheit, Beschwerden im Nacken- und Kieferbereich, sowie Hypotonie [30].

### 2.4.3 Auswertung und Ergebnisdarstellung

Die gemessenen  $T_1$  Werte waren nicht direkt aus den Bildern der einzelnen Messreihen auslesbar. Die Segmentierung der einzelnen Aufnahme erfolgte von Hand. Benutzt wurde das Programm „Cardio Perfusion“ von Herrn Jellus, der dieses im Rahmen des Projektes A1 des Sonderforschungsbereiches 355 erstellt hat.

Mit dem Programm kann man auf schnelle Weise die Segmentgrenzen in jedem Einzelbild manuell festlegen. Damit konnten leichte Atemexkursionen korrigiert werden. Als Mittelpunkt der segmentierten Bilder wird der Schwerpunkt der endokardialen Segmentgrenze verwendet. Zur schnelleren Durchführung ließen sich Segmentgrenzen auf andere Bilder kopieren (vgl. Bild 2.13).



**Bild 2.13:** Segmentierungssoftware Cardio Perfusion, Kurzachsenblick auf das Herz eines Probanden

Mit der speziell zu diesem Zweck programmierten Software „Efit“ von Diplom Physiker Florian Fidler, Institut für Physik Würzburg, konnte aus den zehn mit unterschiedlichen Saturationszeiten (TS) aufgenommenen Einzelbildern  $T_1$  berechnet werden. Es wurde hierzu ein Drei-Parameter-Exponentialfit benutzt. Aus zehn Bildern (TS = 100, 200, 300, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400 und 10000 ms) einer Atem-anhaltezeit wurden durch dieses Programm die  $T_1$  Relaxationskurven rekonstruiert. Nur resultierende  $T_1$  Werte zwischen 900 und 1400 ms und einer Abweichung  $< 5\%$  von der Fit Kurve wurden weiter verwendet.

So erhält man nach einem Untersuchungsgang folgende Rohdaten:

- $T_{1glob}$ : Myokard, Ruhe, globale Sättigung,
- $T_{1sel}$ : Myokard, Ruhe, selektive Sättigung,
- $T_{1selado}$ : Myokard, Stress (Adenosin induziert), selektive Sättigung und
- $T_{1Blut}$ : Blut in der Mitte des linken Ventrikels, Ruhe, globale Sättigung.

Alle Werte werden im Ergebnisteil, so weit nicht anders angegeben, mit Standardabweichung (SD) dargestellt [45]. Aus den  $T_1$  Werten konnte nach der Formel 2.5 von Bauer et al. [3] die absolute Perfusion quantifiziert werden.

- $P_{Ruhe}$ : Perfusion in Ruhe,
- $P_{Stress}$ : Perfusion unter Adenosin induziertem, pharmakologischem Stress.

Diese Perfusionswerte sind für die Herzvorderwand (VW) und –hinterwand (HW) und jeden Zustand (Ruhe oder Stress) abrufbar.

Die Perfusionsreserve  $C_R$  (auch Koronarreserve genannt) ist für die Ischämiediagnostik eine wichtige Größe. Sie berechnet sich aus dem Quotienten der Perfusionswerte unter Stress und unter Ruhe:

$$Perfusionsreserve = \frac{Perfusion\ unter\ Stress}{Perfusion\ unter\ Ruhe} \quad [Formel\ 2.6]$$

Bei normalen Gefäßstatus liegt dieser Wert in der Größenordnung um zwei oder höher [21]. Liegt die Perfusionsreserve um eins, so deutet dies auf ein Perfusionsdefizit hin. Es erfolgt keine Perfusionssteigerung im Myokard während der Belastung.

Eine Verringerung des Wertes unter eins entspricht einer Perfusionsabnahme unter pharmakologischem Stress. Dieser Effekt entspricht dem „Steal Effect“ des Adenosins.

Die Berechnung der relativen Änderung der Koronarreserve  $\Delta C_R$  erfolgte, um besser zwischen dem vermutetem ischämischen Areal und normal durchbluteten Areal vergleichen zu können. Bei der Berechnung wurde  $C_R$  nach ischämisch (i) und normal (n) unterschieden. Die relative Änderung der Koronarreserve  $\Delta C_R$  wurde folglich definiert als:

$$\Delta C_R = \frac{C_{R,i} - C_{R,n}}{C_{R,n}} \quad [\text{Formel 2.7}].$$

So wird die relative Änderung der Koronarreserve für die zwei betrachteten Herzareale (i, n) deutlich.

Die Relaxationsratenänderung  $\Delta R_1$  stellt eine weitere wichtige Größe dar. In Formel 2.4 nach Hiller et al. ist die indirekt Abhängigkeit der  $T_1$  Zeit von der Perfusion bereits dargestellt worden [17]. Da nur die selektiv präparierten Relaxationszeiten perfusions-sensitiv sind, lässt sich ein Perfusionskorrelat auch als relative Änderung der Relaxationsraten wie folgt berechnen:

$$\Delta R_1 = \frac{1}{T_{1selado}} - \frac{1}{T_{1sel}} \quad [\text{Formel 2.8}].$$

Bei Patienten ist mit  $\Delta R_1$ ,  $\Delta C_R$  und der Perfusionsreserve für die einzelnen Segmente eine bessere Betrachtungs- und Beurteilungsmöglichkeit der Herzsegmente HW und VW gewährleistet.

### 3. ERGEBNISSE

In diesem Kapitel werden zuerst die  $T_1$ -Werte, die mit der Spin Labeling Methode gemessen wurden, sowie die resultierende Perfusion im Myokard des linken Ventrikels unter Ruhe und medikamentösem Stress dargestellt.

Für beide Gruppen, Probanden und Patienten, werden die absoluten Perfusionsreserven und die Änderung der Relaxationsrate  $\Delta R_1$  betrachtet. Zusätzlich werden einige Patienten fallbezogen und unter Berücksichtigung der Diagnose und Vorgeschichte besprochen.

#### 3.1 ERGEBNISSE PROBANDEN

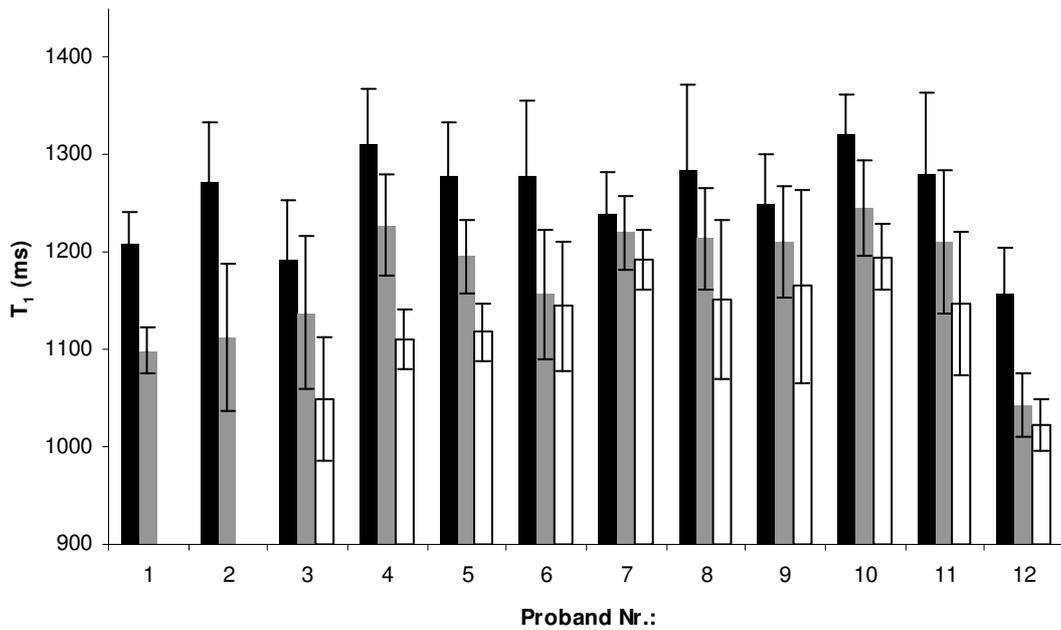
Bei zwölf Probanden konnten je 25 Messungen mit der Spin Labeling-Technik durchgeführt werden (je zehn Messungen global und schichtselektiv in Ruhe, fünf Messungen schichtselektiv unter Stress). Bei den Probanden 1 und 2 konnten keine Werte unter Stress ausgewertet werden ( $T_{1\text{selado}}$ ). Das Alter der fünf Frauen und acht Männer lag zwischen 21 und 30 Jahren (im Mittel  $25 \pm 2$  Jahre).

Die Herzfrequenz wurde zusammen mit dem EKG ständig aufgezeichnet. In Ruhe betrug sie  $67 \pm 11 \text{ min}^{-1}$  unter Adenosin  $89 \pm 12 \text{ min}^{-1}$ . Das entspricht einer Steigerung von ca. 33%. Etwa zehn Minuten nach Stress war die Herzfrequenz bei  $69 \pm 13 \text{ min}^{-1}$ . Die Blutdruckkontrollen vor und nach der Untersuchung differierten für den einzelnen untersuchten Probanden kaum.

Alle Untersuchten zeigten in verschiedenem Ausmaße die Nebenwirkungen des Adenosins. Dazu zählten im Regelfall ein Hitzegefühl im Nacken- und Schulterbereich sowie größere Schwierigkeiten bei den Atemanhaltezyklen. Rund die Hälfte der Probanden klagte über leichte Übelkeit. Je zwei Probanden beschrieben über Schmerzen in den Schultern und Atemnot. Bei einer Probandin war ein Abbruch der Untersuchung wegen „Schwärze vor den Augen“, Schwindelgefühl und Übelkeit notwendig. Die Ergebnisse dieser einzelnen Untersuchung wurden wegen fehlender Daten nicht ausgewertet.

### 3.1.1 $T_1$ -Relaxationszeit

Die gemessenen  $T_1$  Zeiten in globaler (glob), selektiver (sel) und selektiver Präparation unter Stress (selado) sind in Tabelle 3.1 und Bild 3.1 dargestellt. Für Proband 1 und 2 war keine Auswertung der  $T_{1\text{selado}}$  Relaxationszeit möglich, es konnten Werte für  $T_{1\text{glob}}$  und  $T_{1\text{sel}}$  errechnet werden (vgl. Bild 3.1).



**Bild 3.1:**  $T_1$  Zeiten bei Probanden: glob (schwarz), sel (grau) und selado (hell), SD

Im Mittel ergaben die ermittelten Relaxationszeiten für alle Probanden die in Tabelle 3.1 dargestellten Werte.

**Tabelle 3.1:**  $T_1$  Relaxationszeiten [ms]  $\pm$  SD bei Probanden: Mittelwert und Range

Messart	$T_{1\text{glob}}$	$T_{1\text{sel}}$	$T_{1\text{selado}}$
Mittelwert	$1256 \pm 47$	$1173 \pm 60$	$1130 \pm 54$
Wertebereich (Range)	[1157-1322]	[1043-1245]	[1022-1192]

Schon an den über alle Probanden gemittelten Werten für  $T_1$  wird die Verkürzung der Relaxationszeiten deutlich. So beträgt  $T_{1glob} = 1256 \pm 47$  ms,  $T_{1sel} = 1173 \pm 60$  ms und  $T_{1selado} = 1130 \pm 54$  ms.

Diese aus Tabelle 3.1 und Bild 3.1 ersichtliche Verkürzung kann mit dem einem Signifikanztest (Students t-test) überprüft werden (p). Die resultierende Verkürzung der Relaxationszeiten von globaler zu schichtselektiver bzw. von schichtselektiver Präparation in Ruhe zu der unter pharmakologischen Stress in Prozent mit SD sind in Tabelle 3.2 angegeben.

**Tabelle 3.2:** Signifikanz (p) und Prozentsatz der  $T_1$  Relaxationszeitverkürzung, SD ist Standardabweichung

$T_1$ Verkürzung	glob/sel	sel/selado
p	< 0,005	< 0,1
Verkürzung $\pm$ SD, [%]	$7 \pm 3$	$5 \pm 3$

Die Verkürzung von  $T_{1glob}$  zu  $T_{1sel}$  kann als hochsignifikant, die Verkürzung von  $T_{1sel}$  zu  $T_{1selado}$  als signifikant eingestuft werden [45].

Um Perfusion berechnen zu können, muss  $T_{1Blut}$  im linken Ventrikel bestimmt werden. Für die Probanden ( $n = 12$ ) ergab sich ein Mittelwert von  $1602 \pm 79$  ms und einem Wertebereich von 1480 – 1772 ms.

Dieser Wert war für die einzelnen Probanden nahezu konstant. Er spielte nur für die Berechnung der Perfusion eine Rolle, jedoch nicht für die Bewertung eines Perfusionsdefizites. Dies wird über den Parameter  $\Delta R_1$  nachgewiesen.

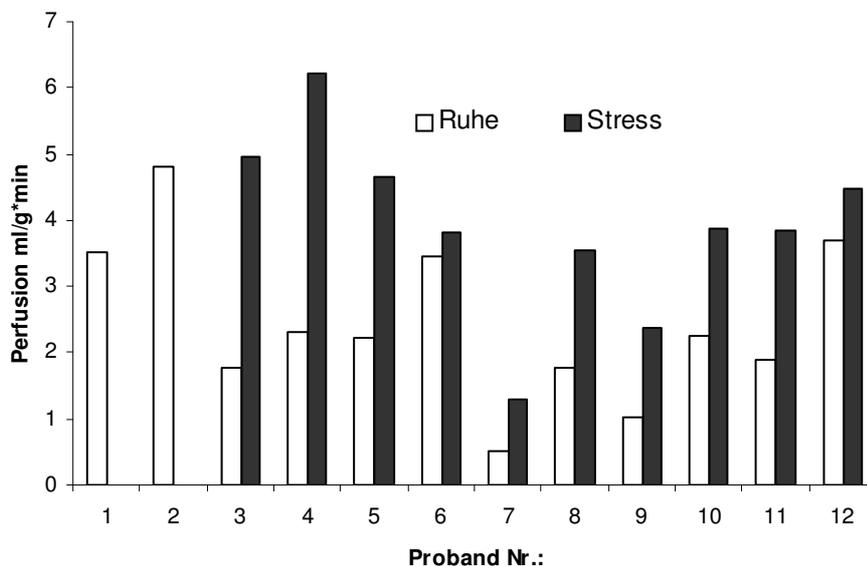
### 3.1.2 Perfusion und Relaxationsratenänderung $\Delta R_1$

Nach Formel 2.5 konnte mit den gemessenen  $T_1$ -Werten die Perfusion (P) für die entsprechenden Segmente ermittelt werden. Sie wird als  $P_{\text{Ruhe}}$  und  $P_{\text{Stress}}$  zusammen mit SD angegeben. Die Perfusionsreserve, Quotient aus  $P_{\text{Stress}}$  und  $P_{\text{Ruhe}}$ , wird ebenfalls in Tabelle 3.3 mit SD dargestellt.

**Tabelle 3.3:**  $P_{\text{Ruhe}}$  und  $P_{\text{Stress}}$  [ml/g\*min], Perfusionsreserve und Relaxationsratenänderung  $\Delta R_1$  [ $s^{-1}$ ] mit SD für Probanden über alle Segmente gemittelt.

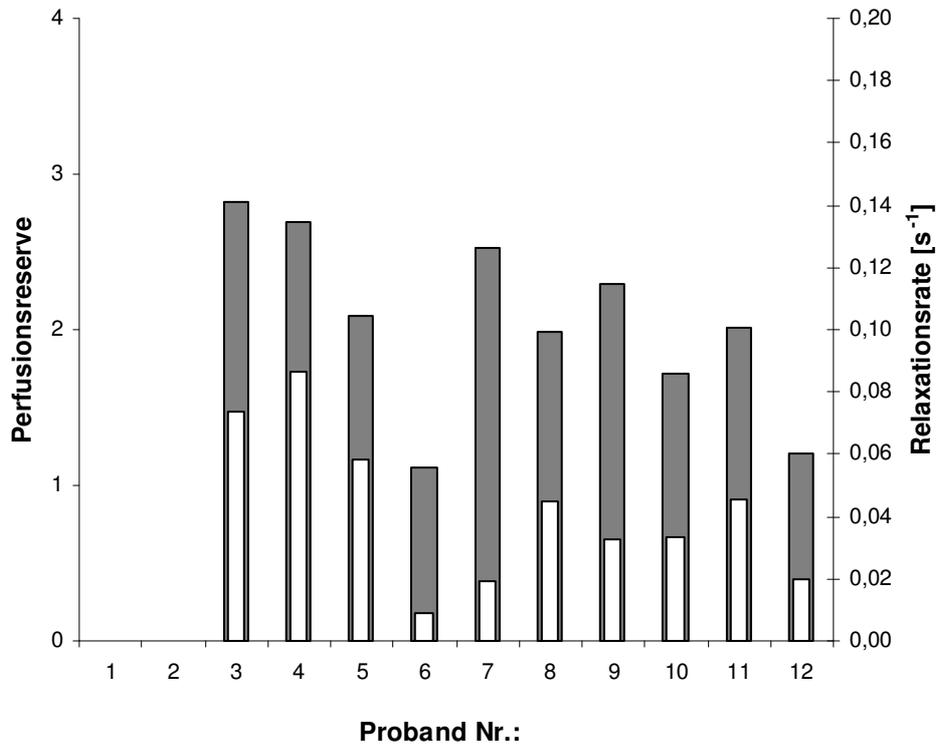
$P_{\text{Ruhe}}$	$P_{\text{Stress}}$	Perfusionsreserve	$\Delta R_1$
2,4 ± 1,2	3.9 ± 1,3	2,1 ± 0,6	0,04 ± 0,02

In Bild 3.2 ist die Perfusion  $P_{\text{Ruhe}}$  und  $P_{\text{Stress}}$  für alle Probanden einzeln dargestellt. Für die Probanden 1 und 2 konnte aufgrund der fehlenden Werte für  $T_{\text{Iselado}}$  kein  $P_{\text{Stress}}$  errechnet werden (vgl. Formel 2.5). Bei den anderen Probanden ist die Steigerung der Myokardperfusion unter Adenosin deutlich zu sehen.



**Bild 3.2:**  $P_{\text{Ruhe}}$ , (hell) und  $P_{\text{Stress}}$  (dunkel) in ml/g\*min für Probanden.

Bild 3.3 stellt die Perfusionsreserve (dunkel) für alle Probanden dar. Gemittelt beträgt die Perfusionsreserve  $2,1 \pm 0,6$  (vgl. Tabelle 3.3). Für Proband 1 und 2 konnten auf Grund der fehlenden  $T_{1\text{selado}}$  auch keine Perfusionsreserve berechnet werden.



**Bild 3.3:** Vergleich von Perfusionsreserve (dunkel) und Relaxationsratenänderung (hell) für Probanden.

Die Relaxationsrate  $\Delta R_1$  ergab gemittelt über alle Probanden  $0,04 \pm 0,02 \text{ s}^{-1}$  (vgl. Tabelle 3.3). Sie ist für jeden einzelnen untersuchten Probanden ebenfalls in Bild 3.3 dargestellt und kann gut mit der jeweilig errechneten Perfusionsreserve verglichen werden.

## 3.2 ERGEBNISSE PATIENTEN

Bei 16 Patienten, davon drei Frauen und 13 Männer, konnten je 15 Messungen mit der Spin Labeling-Technik durchgeführt werden (je fünf Messungen global und schichtselektiv in Ruhe, fünf Messungen schichtselektiv unter Stress). Alle wurden bei klinischem Verdacht auf KHK im Herzkatheterlabor der Universitätsklinik Würzburg invasiv untersucht. Als Stenose wurde eine lokale Gefäßverengung  $> 50\%$ , als hämodynamisch relevante Stenose wurde eine Gefäßverengung  $> 75\%$  definiert. Sechs Patienten zeigten im Herzkatheter eine Ein-Gefäßerkrankung, Vier Patienten eine Zwei-Gefäßerkrankung und drei Patienten eine Drei-Gefäßerkrankung. drei Patienten zeigten keine relevante Stenose. Bei neun Patienten war ein Herzinfarkt bekannt. Fünf dieser Patienten zeigten WBS im jeweiligen Areal. Das Alter betrug im Mittel 63 Jahre ( $\pm 11$  Jahre) und lag zwischen 32 und 79 Jahren.

Die Patienten 6, 8, 9, 12 und 15 konnten aus medizinischer Kontraindikation heraus nicht mit Adenosin untersucht werden. Es fehlen folglich für fünf Patienten die  $T_{1\text{selado}}$  Werte. Bei Patient 9 und 15 konnten auch Ruhe  $T_{1\text{sel}}$  nicht ausgewertet werden. Es konnten 85% von 86 Segmenten bewertet werden.

Die Herzfrequenz betrug in Ruhe  $69 \pm 12 \text{ min}^{-1}$ , unter Adenosin  $77 \pm 13 \text{ min}^{-1}$ . Dies ist eine Steigerung um 12%. Nach Stress war die Herzfrequenz im Mittel bei  $69 \pm 13 \text{ min}^{-1}$ . Die Blutdruckkontrollen vor und nach der Untersuchung differierten für den einzelnen Untersuchten nur sehr wenig. Vor der Untersuchung lag der Blutdruck bei  $134 \pm 8 \text{ mmHg}$  systolisch zu  $76 \pm 5 \text{ mmHg}$  diastolisch, nach der Untersuchung mit Adenosin um  $131 \pm 8 \text{ mmHg}$  zu  $74 \pm 5 \text{ mmHg}$ . Auch die Patienten zeigten in verschiedenem Ausmaß die Nebenwirkungen des Adenosins. Dazu zählten im Regelfall größere Schwierigkeiten bei den Atemanhaltezyklen unter Adenosin. Hitzegefühl im Nacken- und im Schulterbereich wurde häufig als Nebenwirkung genannt. Es musste keine Untersuchung unter- oder abgebrochen werden.

In den folgenden Abschnitten werden analog zu den Probanden die Ergebnisse der Messungen der Relaxationszeiten, der Perfusionen und der Perfusionsparameter dargestellt. Zusätzlich werden beispielhaft Patientenfälle (vgl. 3.2.3) diskutiert.

### 3.2.1 T<sub>1</sub> - Relaxationszeit

Die gemessenen T<sub>1</sub> Zeiten in globaler und schichtselektiver Präparation für Patienten sind in Tabelle 3.4 dargestellt. Patient 3, 4 und 13 zeigten über die Segmente gemittelt keine Verkürzung der Relaxationszeit und wurden deshalb nicht aufgeführt.

**Tabelle 3.4:** T<sub>1</sub> Relaxationszeiten ± SD [ms] für Patienten

Messart	T <sub>1glob</sub>	T <sub>1sel</sub>	T <sub>1selado</sub>
Mittelwert ± SD [ms]	1282 ± 60	1191 ± 67	1126 ± 49
Wertebereich (Range), [ms]	[1178 -1366]	[1087 -1292]	[1067 - 1326]

Wie bei den Probanden kann eine Verkürzung der Relaxationszeit festgestellt werden. Sie beträgt für glob/sel  $7 \pm 5 \%$  ( $p < 0,001$ , hochsignifikant) und für sel/selado  $7 \pm 3 \%$  ( $p < 0,05$ , signifikant). Das T<sub>1</sub> von Blut im linken Ventrikel betrug bei den Patienten im Mittel  $1656 \pm 94$  ms bei einem Range von 1460 – 1823 ms.

### 3.2.2 Perfusion und Relaxationsratenänderung ΔR<sub>1</sub>

Nach Formel 2.5 kann mit den gemessenen T<sub>1</sub>-Werten P für die entsprechenden Segmente ermittelt werden. So betrug gemittelt für die Patienten P<sub>Ruhe</sub> =  $3,1 \pm 2,3$  und P<sub>Stress</sub> =  $4,6 \pm 1,7$  [ml/g\*min]. Die Perfusionsreserve =  $2,3 \pm 0,8$  ist ähnlich der Reserve der Probanden. ΔR<sub>1</sub> wurde mit  $0,06 \pm 0,04$  bestimmt. Diese Werte stellen gemittelte Perfusionswerte aller Patienten über das gesamte Myokard dar. Es wird nicht zwischen HW und VW differenziert. Dies ist jedoch gerade für die diagnostische Aussagekraft entscheidend und wird im folgenden Abschnitt detailliert dargestellt, diskutiert und an Fallbeispielen betrachtet.

### 3.2.3 Fallbetrachtungen bei Patienten

Die für die Patienten bis jetzt dargestellten Daten ergeben erst dann einen Aufschluss über das Krankheitsbild des Patienten, wenn man vergleichend die Angiographie hinzunimmt (vgl. Tabelle 3.5). Diese Übersicht stellt Herzkatheterdiagnose und MR Koronarreserve gegenüber. Das Resultat ist die Einteilung in ischämische und normale Myokardperfusionsreserven.

**Tabelle 3.5:** Vergleich der Herzkatheterdiagnose (X: Stenose > 75%, MI: früherer Myokardinfarkt, S: Stent, linke (RIVA) und rechte (RCA) Herzkranzarterie, Koronarreserve  $C_R$  für Vorderwand (VW) und Hinterwand (HW) und relative Änderung von  $C_R$  [%], D: Einteilung in ischämisches (i) und normales (n) Myokard.

Patient	RIVA	RCA	$C_{R,VW}$	$C_{R,HW}$	$\Delta C_R$ [%]	D
1	<b>X</b>		2,95	5,39	47	i
3	<b>X</b> <sup>S,MI</sup>		0,61	0,93	35	i
4		<b>X</b> <sup>MI</sup>	1,03	0,14	86	i
5	<b>X</b>	< 75 %	1,41	2,52	44	i
8	<b>X</b> <sup>MI</sup>		0,18	0,26	32	i
10			2,94	2,82	4	n
11	< 75 %	< 75 %	1,95	1,37	30	i
14	<sup>S,MI</sup>		0,94	1,40	33	i
16			1,91	1,91	0	n

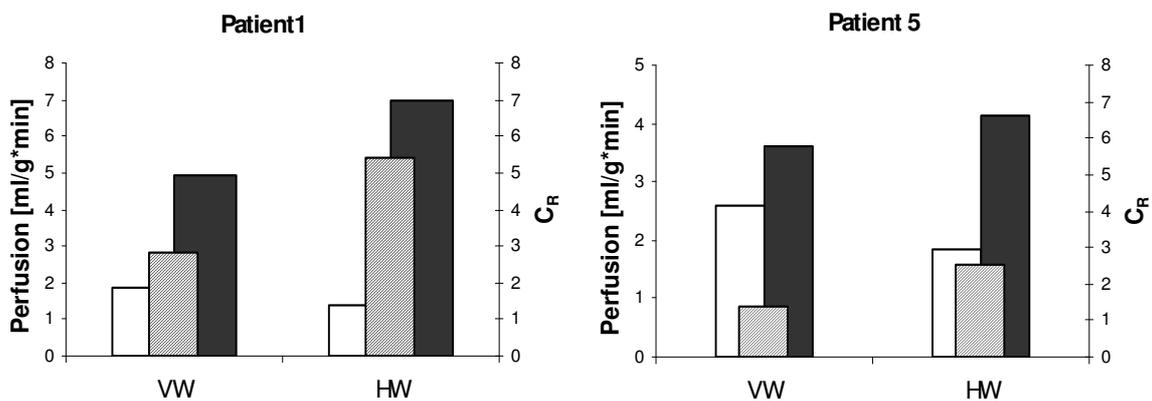
Für Patienten mit Stenosen (fünf Patienten mit angiographisch gesicherter Ein-Gefäß-Erkrankungen, zwei Patienten mit Zwei-Gefäß-Erkrankungen, „i“) war der Unterschied in der Koronarreserve  $\Delta C_R$  in VW und HW erheblich und betrug  $44 \pm 18$  %,  $\Delta R_1$  war  $0,05 \pm 0,02$  s<sup>-1</sup>. Bei den Patienten ohne angiographisch gesicherte Stenose (n) war der Unterschied  $\Delta C_R$  nur  $2 \pm 2$  % ( $\Delta R_1 = 0,02 \pm 0,01$  s<sup>-1</sup>).

### Patient 1 und 5: hochgradige RIVA- Stenose:

Patient 1 hatte eine hochgradige Instent- Restenose ( $> 75\%$ ) der RIVA bei guter linksventrikulärer Pumpfunktion und keinem bekannten MI und WBS. Diese Diagnose des Herzkatheters deckte sich mit den Ergebnissen der Spin Labeling Untersuchung. In Bild 3.4 (links) sind die Perfusion für VW und HW mit der jeweiligen Koronarreserve dargestellt.

Patient 5 zeigte ebenfalls eine hochgradige RIVA Stenose ( $> 80\%$ ). Eine Stenose  $< 75\%$  in der RCA scheint für die Myokardperfusion nicht relevant zu sein. Es war kein MI bekannt. Die MR Daten für diesen Patienten sind in Bild 3.4 auf der rechten Seite zu finden.

**Bild 3.4:** Darstellung von  $P_{\text{Ruhe}}$  (hell),  $P_{\text{Stress}}$  (dunkel) und  $C_R$  (schraffiert) für Patient 1 (links) und 5 (rechts), VW und HW bei hochgradigen RIVA Stenosen.



Bei diesen Patienten wird deutlich, wie wichtig die Untersuchung mit Adenosin ist. Die HW hat bei Patient 1 und 5 eine kleinere  $P_{\text{Ruhe}}$  (hell) als der eigentlich von der Ischämie betroffene Teil der VW. Die Ischämie wird erst mit dem Parametern  $P_{\text{Stress}}$  (dunkel) und mit der Koronarreserve  $C_R$  (schraffiert) klar. Für diese Patienten nimmt die Differenz zwischen  $C_{R,VW}$  und  $C_{R,HW}$  beträchtliche Ausmaße (47 % Patient 1 und 44 % Patient 5) an. Die für Patient 5 beschriebene  $< 75\%$  Stenose in der RCA scheint trotz ihrer Morphie keinen Einfluss auf die Myokardversorgung zu haben.

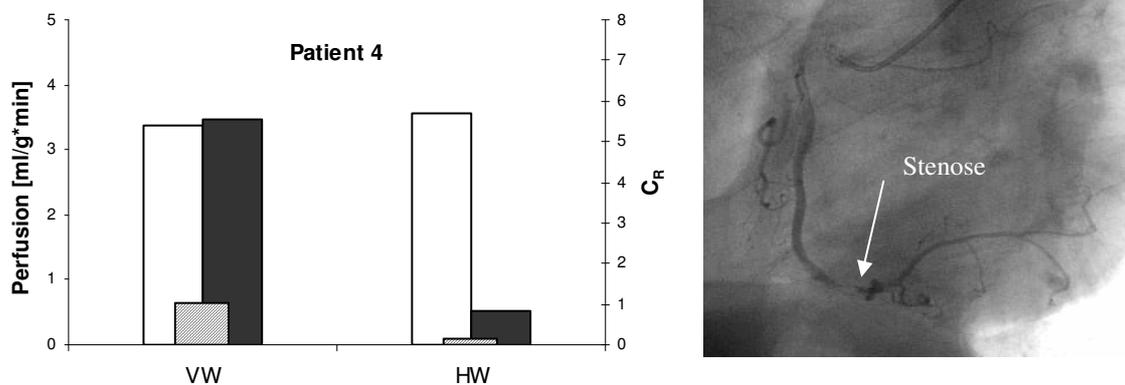
Die Relaxationsrate  $\Delta R_1$  bei Patient 1 ist für die VW  $0,08\text{ s}^{-1}$  für die HW  $0,13\text{ s}^{-1}$ , bei Patient 5 für VW  $0,02\text{ s}^{-1}$  und für HW  $0,06\text{ s}^{-1}$ . Die Unterschiede zwischen VW und HW werden auch aus diesem Parameter ersichtlich.

#### Patient 4: HW-MI und RCA Stenose:

Bei diesem Patienten war ein HW-MI aus der Patientenvorgeschichte bekannt. Das Myokard zeigte keine WBS, die Koronarangiographie zeigte eine hochgradige und langstreckige Stenose der RCA. Die anderen Koronararterien zeigten keine Stenosen. In Bild 3.5 sind die Daten aus der MR Untersuchung für diesen Patienten dargestellt.

**Bild 3.5:** links: Darstellung von  $P_{\text{Ruhe}}$  (hell),  $P_{\text{Stress}}$  (dunkel) und  $C_R$  (schraffiert) für Patient 4 für VW und HW. Patient hat bekannten MI und hochgradige RCA Stenose.

rechts: Koronarangiographie von Patient 4 mit RCA Stenose (Pfeil)



$P_{\text{Ruhe}}$  ist für beide Segmente ähnlich.  $P_{\text{Stress}}$  der HW ist absolut gesehen wesentlich kleiner als die  $P_{\text{Ruhe}}$  des gleichen Segmentes und kleiner als  $P_{\text{Stress}}$  der VW.  $\Delta C_R$  beträgt für diesen Patient 86%.  $\Delta R_{1VW}$  ist  $0,03 \text{ s}^{-1}$  und  $\Delta R_{1HW}$  ist  $0,10 \text{ s}^{-1}$ .

#### Patienten ohne Stenose in den Koronargefäßen:

Bei Patient 10, 14 und 16 konnten in der Angiographie keine relevanten Stenosen festgestellt werden. Dieses Ergebnis korreliert mit den MR Daten.

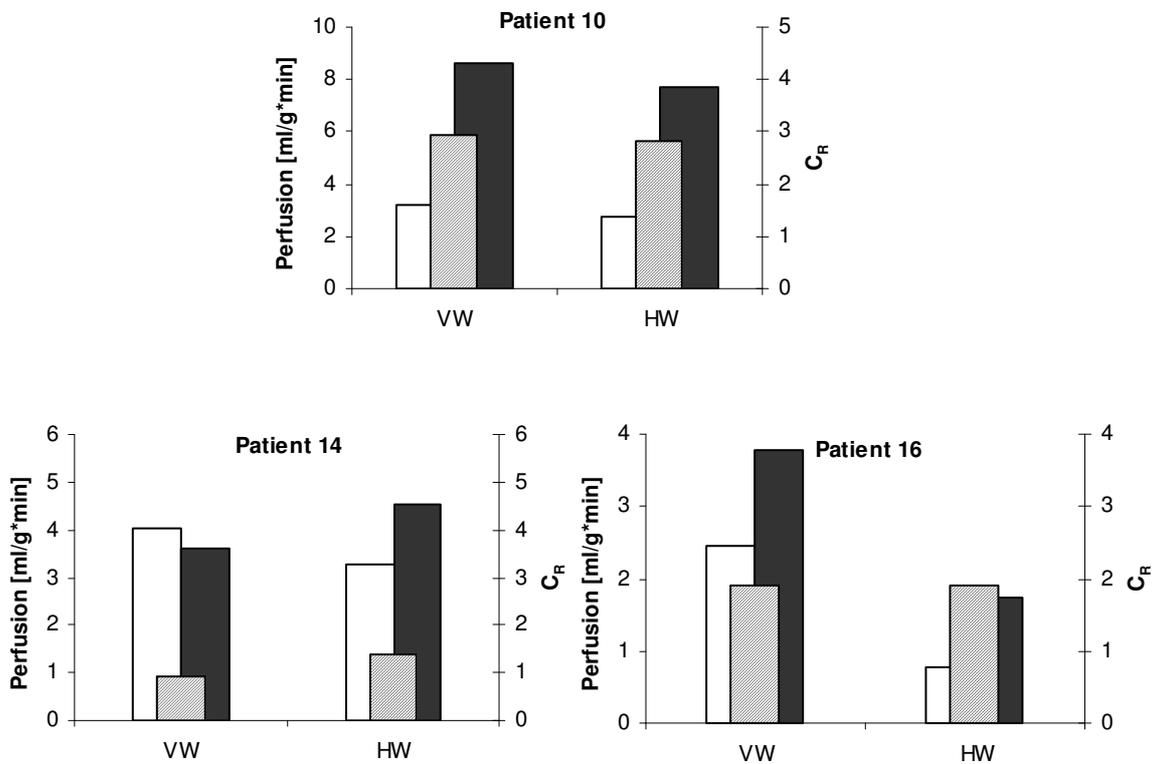
Bei Patient 10 war eine 50 % RCA Stenose bekannt, diese hatte jedoch keine Auswirkung auf die Myokardperfusion (vgl. Bild 3.6 oben). Es sind für diesen Patienten keine WBS beschrieben worden, es war kein MI bekannt.  $P_{\text{Ruhe}}$ ,  $P_{\text{Stress}}$  und Perfusionsreserve sind für VW und HW annähernd gleich.

Für Patient 16 waren kein MI, keine Stenose und keine WBS beschrieben. So konnte auch kein Unterschied in der Koronarreserve zwischen VW und HW gefunden werden.

$P_{\text{Ruhe}}$  und  $P_{\text{Stress}}$  für diese Segmente unterscheiden sich zwar, bleiben aber relativ zueinander in normalen Größenordnungen (vgl. Bild 3.6 rechts unten).

Patient 14 war mit einem Stent im RIVA bei bekanntem VW- MI versorgt. Der Stent war in der Angiographie ohne pathologischen Befund. Es fanden sich keine WBS und kein Anhalt für Stenosen in anderen Herzkranzgefäßen (vgl. Bild 3.6 links unten).

**Bild 3.6:** Drei Patienten ohne perfusionsrelevante Stenose der Herzkranzgefäße  
Patient 10 (oben), Patient 14 (links unten) und Patient 16 (rechts unten):  
VW und HW mit  $P_{\text{Ruhe}}$  (hell),  $P_{\text{Stress}}$  (dunkel) und  $C_R$  (schraffiert)



Diese drei Patienten zeigen deutlich, wie wichtig die Adenosinuntersuchung für die Diagnostik von Ischämie ist. Erst alle drei Werte,  $P_{\text{Ruhe}}$  (hell),  $P_{\text{Stress}}$  (dunkel) und  $C_R$  (schraffiert) zusammen mit der Diagnose aus der Angiographie ermöglichen eine genauere Aussage über die Myokardperfusion.

## 4. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Methode gezeigt werden, die die absolute Quantifizierung der Myokardperfusion mit der vorgestellten  $T_1$ -MR-Methode bei 2 Tesla möglich macht. Bei den Probanden wurde gezeigt, dass eine unter medikamentöser Vasodilatation gesteigerte Myokardperfusion über eine  $T_1$ -Verkürzung detektiert werden kann. Bei den Patienten mit KHK zeigte die myokardiale Perfusionsreserve signifikante Unterschiede zwischen Herzvorder- und -hinterwand. Obwohl das Patientengut dieser Vorabstudie sehr inhomogen war (Patienten mit und ohne Kollateralenbildung, Stentimplantation, Myokardinfarkt, Wandbewegungsstörungen), fand sich bei den Patienten mit Stenosen  $> 75\%$  eine gute Korrelation zwischen Grad der Stenose und der mittels  $T_1$ -Messungen bestimmten relativen Minderperfusion entsprechender Myokardareale. Bei den Patienten ohne oder mit mäßiggradiger Stenose zeigten sich keine Unterschiede in der Perfusion im Vergleich Vorderwand zu Hinterwand.

In einer früheren Studie von Wacker et al. waren die zu hoch gemessenen  $T_1$  Zeiten und die daraus resultierende Perfusion proportional zu dem Fehler, der durch fehlende exakte Triggerung entstand [39]. Dieser Fehler konnte in der vorliegenden Studie durch eine EKG gesteuerte Triggerung minimiert werden. Eine niedrige Ortsauflösung hatte eine Signalveränderung (mit resultierender  $T_1$  Zeit Verlängerung) des Myokards durch Blut im linken Ventrikel zur Folge. So führte hoher Blutfluss im Ventrikel zur Überschätzung der Myokardperfusion. Die exakte Verfolgung der Herzaktionen im EKG stellt sicher, dass die einzelnen Bilder der verschiedenen Zustände und Sättigungen immer in der gleichen Phase der Herzaktion (Diastole) aufgenommen werden. Die errechneten Perfusionen unter Ruhe und Vasodilatation sind gemittelt zwar höher als in der Literatur [21], [28], [31], [34-37], [48], [49], [52], aber beständig niedriger als die von dieser Arbeitsgruppe 1999 mit ähnlicher Technik gemessenen Werte [39]. Perfusionsreserve als Quotient von Stress- durch Ruheperfusion ist von der absoluten Perfusion unabhängig und korreliert gut mit den Werten in der Literatur [21], [31], [37], [49], [52]. Die Relaxationsratenänderung  $\Delta R_1$  [ $s^{-1}$ ] ist ebenfalls unabhängig von absoluten  $T_1$  Werten. Dieser Parameter erweist sich

bei der Beurteilung von Herzarealen hinsichtlich deren Perfusionsänderung unter Vasodilatation als sehr sensitiv.

Entscheidend für die Messgenauigkeit bei Untersuchungen an MRT Geräten ist immer die Genauigkeit der Akquisition der Daten. Der Grad der Übereinstimmung der Sättigungsschicht und der Anregungsschicht, als ein Parameter hierfür, ist limitiert durch den Grad der Deckung des Erregungspulses und der Sättigungsschicht. Mit einem Perfusionsphantom konnte eine 2 mm breite Überlappungsschicht implementiert werden, die die Überschätzung der  $T_1$  Zeiten verhindern soll. Trotzdem stellt selbst eine geringe Herzbewegung im Menschen eine zusätzliche Fehlerquelle dar [12]. Die Bewegungen des Zwerchfells und damit des Herzens während einer Aufnahme soll durch die in dieser Studie angewandte Atemanhaltetechnik eingeschränkt werden. Kleine Änderungen konnten bei der Segmentierung zwar berücksichtigt werden, doch unter pharmakologischem Stress fiel es gerade den Patienten schwer, den Atemanhaltezyklus durchzuhalten. Selbst den Probanden war es nicht immer möglich, die Luft eine Messung lang (je nach Herzfrequenz ca. 12 – 16s) anzuhalten. Arbeitsgruppen und Untersucher in der klinischen Routine, die pharmakologischen oder ergometrischen Stress für ihre Messungen nutzen, beobachten dieses generelle Problem der Datenakquisition ebenfalls [12], [21], [39], [42], [49], [50]. Während einer Messung eines Probanden oder Patienten konnten die  $T_1$  Maps und intermittierend aufgenommene Cine-Messungen betrachtet werden. So konnte eine Wiederholungsmessung bei Bedarf sofort stattfinden.

Bei dieser Art der Perfusionsmessung am Myokard kennt man den Verlauf und den Blutfluss in den Herzkranzarterien nicht, man kann auch bei der an die Aufnahme anschließenden Segmentierung nicht die Koronararterien vom Myokard abgrenzen. Der Blutfluss in diesen Gefäßen kann Ursache einer Überschätzung der  $T_1$  Werte sein [12], [53]. Der Einfluss des venösen Blutflusses kann hingegen durch Vorsättigung der Schicht minimiert werden [29]. In dieser Studie wurde eine eigens dafür gebaute Oberflächenspule verwendet [13]. So konnte das Verhältnis Signal zu Rauschen verbessert werden. Die Messungen wurden in einer Schicht der Kurzachse des Herzens vorgenommen. Das Problem war bei den Patienten die Schicht zu treffen, die von der

aus der Angiographie bekannten Stenose auch funktionell betroffen ist. Momentan ist ohne vorhergehende Herzkatheteruntersuchung die Indikationsstellung für eine MRT Untersuchung mit der Spin Labeling sehr schwierig. Um die Beobachtungsebene mit dieser Ein-Schicht-Technik festzulegen wird die Vorbeschreibung einer eventuellen Stenose benötigt. Zukünftig sollte statt der hier dargestellten Ein-Schicht-Technik eine Mehr-Schicht-Technik verwendet werden. Gegebenenfalls kann dann auf die vorhergehende Herzkatheteruntersuchung verzichtet werden.

Die gemessenen Daten wurden, wie bei anderen Arbeitsgruppen auch, von Hand segmentiert [12], [39-44]. Damit konnten Fehler, die bei computergestützter automatischer Segmentierung entstehen, vermieden werden. Das praktische Problem im klinischen Alltag ist der damit verbundene zeitliche Aufwand, der mit einer solchen Segmentierung verbunden ist. Der Arbeitsvorgang der Segmentierung unterliegt einer Lernkurve. Die daraus resultierenden möglichen Fehler wurden hier durch zweifache Segmentierung der ersten Probanden und Patienten vermieden.

Wie wichtig die Vasodilatation für die Darstellung und Bestimmung eines Perforationsdefizites ist, konnte gezeigt werden. Damit verbunden ist das Problem des kurzen Zeitfensters von sechs Minuten bei den Messungen unter Vasodilatation. Es gilt das Einsetzen der Wirkung des Adenosins nicht zu verpassen und die Wirkung der Infusion optimal auszunutzen. Zur Beurteilung der Adenosinwirkung kann momentan nur die über das EKG abgeleitete Herzfrequenz (das heißt ein Frequenzanstieg unter Adenosin) bzw. Blutdruckveränderungen dienen. Fehler in der Auswertung können dann bei der „Vermischung“ von Daten unter Stress und Ruhe entstehen.

Die in dieser Arbeit vorgestellte Methode des Spin Labelings soll der kontrastmittelfreien Darstellung der myokardialen Perfusion als diagnostisches Kriterium bei KHK dienen und die Belastung diverser Untersuchungen für den Patienten minimieren. So konnte in dieser Vorabstudie zuerst für Probanden die perfusionsproportionale Relaxationszeitverkürzung unter Vasodilatation gezeigt werden. Bei den untersuchten Patienten konnten im Vergleich zur Diagnose im Herzkatheter gute Ergebnisse erzielt werden. Gerade Ein-Gefäß-Erkrankungen zeigten deutliche Differenzen in der

Perfusion der verschiedenen Herzareale. In weiteren, größer angelegten, Studien müssen im standardisierten Vergleich mit dem Herzkatheter, der First-Pass Methode und der Myokardszintigraphie in homogeneren Patientengruppen Aussagen über Verwendung der kontrastmittelfreien MRT Methode zur Perfusionsmessung treffen. Wie bei den anderen Verfahren, die Perfusion im Myokard darstellen sollen, ist die Genauigkeit der Aussage auch bei dieser Methode von der Möglichkeit abhängig, den Patienten unter pharmakologischer oder ergometrischer Belastung untersuchen zu können.

Die in dieser Studie dargestellte kontrastmittelfreie Spin Labeling Methode ist nicht invasiv, kann jederzeit wiederholt werden und ist mit keiner Strahlenbelastung für den Patienten verbunden. Sie stellt eine vielversprechende Option zur direkten Perfusionsmessung in der MR-KHK Diagnostik der Zukunft dar.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

In der Diagnostik und Therapie der KHK ist die myokardiale Perfusion von immensem Interesse. Die verminderte Mikrozirkulation als funktionelle Folge einer Stenose korreliert mit den Beschwerden und der Prognose für einen Patienten mit KHK besser als die Morphologie der Stenose selbst. In der koronaren Angiographie wird die vaskuläre Situation der Herzkranzgefäße beurteilt und in Stenosegrade eingeteilt. Die Stenosen bedingen aber häufig nicht die entsprechende myokardiale Minderdurchblutung, sodass oft zusätzliche Untersuchungen der Ischämie-/Vitalitätsdiagnostik (z.B. Myokardszintigraphie, Stressechokardiographie) erforderlich sind.

Im Gegensatz zu der bereits in der klinischen Routine eingesetzten Methode der MRT First-Pass Messungen, die meist nur qualitative Aussagen zur Myokardperfusion liefert, kann die hier untersuchte  $T_1$ -Methode die Myokardperfusion quantitativ beschreiben. Mit der Spin Labeling Methode können  $T_1$ -Werte nach globaler und schicht-selektiver Sättigung bestimmt werden. So lassen sich nach einem Zwei-Kompartimente-Modell Absolutwerte für die myokardiale Perfusion berechnen. In der vorliegenden Arbeit wurden gesunde Probanden und Patienten mit klinischem Hinweis auf KHK unter Ruhe und unter Adenosin vermittelter Vasodilatation untersucht. Ein definiertes Untersuchungsprotokoll sicherte die Vergleichbarkeit der Ergebnisse, die Dauer eines Messprotokolls betrug circa 45 Minuten.

Bei den Messwerten der Probanden konnte eine  $T_1$ -Verkürzung unter Vasodilatation nachgewiesen werden. Die Verkürzung der Relaxationszeit korreliert gut mit der Perfusionszunahme im Myokard. Im nächsten Schritt wurde an den untersuchten Patienten gezeigt, dass sich mit dieser Methode auch lokale Unterschiede in der myokardialen Perfusion nachweisen lassen. So wurde die koronare Flussreserve für Vorderwand und Hinterwand bestimmt. Des Weiteren wurden die Relaxationsraten dieser Segmente verglichen. Perfusionsdifferenzen für Patienten mit Ein-Gefäß-erkrankungen konnten ebenso nachgewiesen werden, wie signifikante Unterschiede in den Relaxationsraten von Vorder- und Hinterwand bei Patienten mit der klinischen Diagnose KHK.

Größer angelegte Studien müssen die Vergleichbarkeit von Herzkatheter, First Pass und Myokardszintigraphie an einer höheren Anzahl von Patienten und einem homogeneren Patientengut genauer untersuchen. Mithilfe einer Mehrschicht-Technik sollten bestehende Probleme in der exakten Findung der Messebene behebbar sein. Je genauer die  $T_1$ -Messungen erfolgen, desto genauer können Perfusion und flusssensitive Parameter bestimmt werden. Dann erscheint auch eine Diagnostik bei 2- und Mehrgefäßerkrankungen möglich.

Die in dieser Studie vorgestellte MRT  $T_1$ -Methodik birgt folgende Vorteile: sie ist kontrastmittelfrei, beliebig häufig wiederholbar und nicht invasiv. Die einzelnen Messgänge sind kurz (ca. 10s Atemanhalt je  $T_1$ -Messung). Die Methode kann durch Quantifizierung der Perfusion die funktionelle Folge einer Stenose besser beurteilen als es deren morphologische Beschreibung in einer Herzkatheteruntersuchung kann. Durch Einbindung dieser Spin Labeling Perfusionsmessung in ein umfassendes Herz-MR-Untersuchungsprotokoll (z.B. Anatomie, Wandbewegungsstörungen, Klappenbeurteilung, evtl. Koronariendarstellung) kann in einem Untersuchungsgang und innerhalb einer Stunde eine kardiale „One-stop-shop“ Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf KHK in greifbare Nähe rücken.

## 6. ABKÜRZUNGEN

Abkürzung	[SI-Einheit]	Bedeutung
$\gamma$	[A *kg/s]	gyromagnetisches Verhältnis
$\mu$	[A/m]	magnetisches Dipolmoment
$\lambda$	[ml/g]	Blut- Gewebe- Koeffizient
$\omega$	[Hz = 1/s]	Larmorkreisfrequenz
A		Arteria (lat.), Arterie
AHA		American Heart Association
B	[Vs/m <sup>2</sup> ]	magnetische Flussdichte
C <sub>R</sub>		Koronarreserve, Perfusionsreserve
EKG		Elektrokardiogramm
HF	[Hz = 1/s]	Hochfrequenz
HW		Hinterwand des Herzens
I		Kernspin (Quantenzahl)
KHK		Koronare Herzkrankheit
KM		Kontrastmittel
LCA		linke Koronararterie
M (M <sub>L</sub> , M <sub>T</sub> )		longitudinale, transversale Magnetisierung
MI		Myokardinfarkt
MR		Magnetresonanz
MRT		Magnetresonanztomographie
NMR		Nuclear Magnetic Resonance
P	[ml/ (g * min)]	Perfusion/Durchblutung
- P <sub>Ruhe</sub>	[ml/ (g *min)]	Perfusion in Ruhe
- P <sub>Stress</sub>	[ml/ (g * min)]	Perfusion unter Adenosin Stress
p		Signifikanzniveau
$\Delta R_1$		Relaxationsratenänderung T <sub>1</sub>
RCA		rechte Koronararterie
RCX		Ramus circumflexus aus LCA

<b>Abkürzung</b>	<b>[SI-Einheit]</b>	<b>Bedeutung</b>
RIVA		Ramus interventricularis anterior aus LCA
SD		Standardabweichung
T <sub>1</sub>	[ms]	Spin - Gitter Relaxationszeit
- T <sub>1Blut</sub>	[ms]	von Blut im linken Ventrikels, Ruhe, global
- T <sub>1glob</sub>	[ms]	Myokard, Ruhe, globale Sättigung
- T <sub>1sel</sub>	[ms]	Myokard, Ruhe, selektive Sättigung
- T <sub>1selado</sub>	[ms]	Myokard, Stress, selektive Sättigung
T <sub>2</sub>	[ms]	Spin - Spin Relaxationszeit
TS		Saturationszeit
Tc99m		Technetium 99 m – Pertechnat
VW		Vorderwand des Herzens
WBS		Wandbewegungsstörungen

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] **American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging:** Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart.  
Circulation 105: 539 - 542 (2002).
- [2] **Bauer W.R., Hiller K.H., Roder F., Rommel E., Ertl G., Haase A.:** Magnetization exchange in capillaries by microcirculation affects diffusion-controlled spin-relaxation: a model which describes the effect of perfusion on relaxation enhancement by intravascular contrast agents.  
Magn Reson Med 35(1): 43 - 55 (1996).
- [3] **Bauer W.R., Roder F., Hiller K.H., Han H., Frohlich S., Rommel E., Haase A., Ertl G.:** The effect of perfusion on T1 after slice-selective spin inversion in the isolated cardioplegic rat heart: measurement of a lower bound of intracapillary-extravascular water proton exchange rate.  
Magn Reson Med; 38(6): 917 - 923 (1997).
- [4] **Beall P.T., Amtey S.R., Kasturi S.R.:** NMR Data Handbook for Biomedical Applications. Oxford/ New York/ Seoul/ Tokyo, Pergamon Press (1984).
- [5] **Belle V., Kahler E., Waller C., et al:** In vivo quantitative mapping of cardiac perfusion in rats using a noninvasive MR spin-labeling method.  
J Magn Reson Imag 8: 1240 – 1245 (1998).
- [6] **Bösiger P.:** Kernspin- Tomographie für die medizinische Diagnostik. Stuttgart, Teubner Verlag, 8 - 79 (1985).
- [7] **Braun J., Renz-Polster H. (Hrsg.):** Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt- greifbar- verständlich. 2. Auflage. München/ Jena: Urban & Fischer, 125- 309 (2001).
- [8] **Statistisches Bundesamt, Wiesbaden (Hrsg.):** Statistisches Jahrbuch 2003, Für die Bundesrepublik Deutschland. Stuttgart: Metzler- Poeschel, (2003); vgl. auch: [http://:www.destatis.de](http://www.destatis.de)

- [9] **de Certains J.D., Bovée W.M.M.J., Podo F.;** Magnetic Resonance Spectroscopy in Biology and Medicine. Oxford/ NewYork/ Seoul/Tokyo: Pergamon Press, 3 - 30 (1992).
- [10] **Erdmann E.** (Hrsg.); Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufes und der herznahen Gefäße. 5.Auflage. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/ Budapest/ Hong Kong/ London/ Mailand/ Paris/ Santa Clara/ Singapur/ Tokyo: Springer Verlag, 327 – 391 (2000).
- [11] **Ficaro E.P., Corbett J.R.:** Advances in quantitative perfusion SPECT imaging.  
J Nucl Cardiol 11(1): 62-70 (2004).
- [12] **Fidler F., Wacker C.M., Dueren C., Weigel M., Jakob P.M., Bauer W.R., Haase A.:** Myocardial perfusion measurements by spin-labeling under different vasodynamic states.  
J Cardiovasc Magn Reson 6(2): 509-516 (2004).
- [13] **Förster A.:** Perfusionmessungen mit NMR und Bau einer Herzoberflächenspule. Diplomarbeit, Physikalisches Institut der Universität Würzburg (2000).
- [14] **Gerber B.L., Jérôme G., Bluemke D.A., Wu K.C., Lima J.A.C.:** Accuracy of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Predicting Improvement of Regional Myocardial Function in Patients After Acute Myocardial Infarction.  
Circulation 106: 1083-1089 (2002).
- [15] **Gould K.L., Lipscomb K.:** Effects of coronary stenosis on coronary flow reserve and resistance. Am J Cardiol 34: 48-55 (1974).
- [16] **Haase A., Frahm J., Mahaei D., Hänicke W., Merboldt D.:** FLASH Imaging: Rapid NMR Imaging Using Low Flip- Angel Pulses.  
J Magn Reson 67: 258-266 (1986).
- [17] **Hiller K.H., Bock M., Wacker C.M., Schad L.R., Waller C., Haase A., van Kaick G., Ertl G., Bauer W.R.:** MR-perfusion measurements: Basic methology and current status. MAGMA 6/2-3: 98-99 (1998).

- [18] **Hiller K.H., Waller C., Voll S., Bock M., Haase A., Ertl G., Bauer W.R.:** Combined High – Speed NMR Imaging of Perfusion and Microscopic Coronary Conductance Vessels in the Isolated Rat Heart. *Microvascular Research* 62: 327-334 (2001).
- [19] **Hirn S.:** Quantitative Perfusionsmessung am menschlichen Herzen mittels “First-Pass“-Kernspintomographie. Diplomarbeit, Physikalisches Institut der Universität Würzburg (2002).
- [20] **Hutchins G.D., Schwaiger M., Rosenspire K.C., Krivokapich J., Schelbert H., Kuhl D.E.:** Noninvasive quantification of regional blood flow in human heart using N-13 ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging. *J Am Coll Card* 15(5):1032-1042 (1990).
- [21] **Jerosch- Herold M., Wilke N., Sillman A.E., Wilson R.F.:** Magnetic Resonance Quantification of the Myocardial perfusion Reserve with a Fermi Function Model for Constrained Deconvolution. *Med Phys* 25 (1): 73-84 (1998).
- [22] **Kahler E., Rommel E., Hu K., et al:** Quantitative regional blood volume studies in rat myocardium in vivo. *Magn Reson Med* 40: 517-525 (1998).
- [23] **Kahler E., Waller C., Rommel E., et al:** Perfusion-Corrected Mapping of Cardiac Regional Blood Volume in Rats in Vivo. *Magn Reson Med* 42: 500-506 (1999).
- [24] **Kauffmann G.W., Moser E., Sauer R.:** Radiologie. 2.Auflage. München/ Jena: Urban & Fischer (2001).
- [25] **Kurzweil P.:** Das Vieweg Einheiten – Lexikon: Formeln und Begriffe aus Physik, Chemie und Technik. Braunschweig/ Wiesbaden: Vieweg & Sohn Verlag (1999).
- [26] **Lida H., Yokohama I., Agostini D., Banno T., Kato T., Ito K., Kuwabara Y. et al:** Quantitative assessment of regional myocardial blood flow using oxygen-15-labelled water and positron emission tomography: a multicentre evaluation in Japan. *Europ J Nuc Med* 27(2): 192-201 (2000).

- [27] **Manning W.J., Atkinson D.J., Grossman W., et al:** First-Pass nuclear magnetic resonance imaging studies using gadolinium-DPTA in patients with coronary artery disease.  
J Am Coll Cardiol 18: 959-965 (1991).
- [28] **Poncelet B.P., Koelling T.M., Schmidt C.J., et al:** Measurement of Human Myocardial Perfusion by Double-Gated Flow Alternating Inversion Recovery EPI.  
Magn Reson Med 41: 510-519 (1999).
- [29] **Reeder S.B., Ataly M.K., McVeigh E.R., Zerhouni E.A., Forder J.R.:** Quantitative cardiac perfusion: a noninvasive spin-labeling method that exploits coronary vessel geometry.  
Radiology 200: 177-184 (1996).
- [30] **Rote Liste Service GmbH, Frankfurt a. M.:** Rote Liste 2001.  
Aulendorf: Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH (2001).
- [31] **Sawada S., Muzik O., Beanlands R.S.B., Wolfe E., Hutchins G.D., Schwaiger M:** Interobserver and interstudy variability of myocardial blood flow and flow reserve measurements with nitrogen 13 ammonia labeled positron emission tomography.  
J Nucl Cardiol: 413-422 (1995).
- [32] **Schiebler T.H., Schmidt W., Zilles K. (Hrsg.):** Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische mikroskopische Anatomie des Menschen. 7.Auflage. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/ Budapest/ Hong Kong/ London/ Mailand/ Paris/ Santa Clara/ Singapur/ Tokyo: Springer Verlag, 516-526 (1997).
- [33] **Schmailzl K.J.G.:** Kardiale Ultraschalldiagnostik 1: Handbuch und Atlas. Berlin: Blackwell Wissenschaft, 49-54 (1994).
- [34] **Schmidt R.F., Thews G. (Hrsg.):** Physiologie des Menschen. 27.Auflage. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/ Budapest/ Hong Kong/ London/ Mailand/ Paris/ Santa Clara/ Singapur/ Tokyo: Springer Verlag, 448-471 (1997).

- [35] **Schwarzbauer C., Syha J., Haase A.:** Quantification of regional blood volumes by rapid  $T_1$  mapping.  
Magn Reson Med 29: 709-712 (1993).
- [36] **Schwarzbauer C., Morrissey S.P., Deichmann R., Hillenbrand C., Syha J., Adolf H., Noth U., Haase A.:** Quantitative magnetic resonance imaging of capillary water permeability and regional blood volume with an intravascular MR contrast agent.  
Magn Reson Med 37: 769–777 (1997).
- [37] **Shelton M.E., Sennel M.J., Ludbrook P.A., Sobel B.E., Bergmann S.R.:** Concordance of nutritive myocardial perfusion reserve and flow velocity reserve in conductance vessel patients with chest pain with angiographical normal coronary arteries.  
J Nucl Med 34: 717–722 (1993).
- [38] **Stobbe G., Baumann H.:** Innere Medizin: Grundlagen und Klinik innerer Krankheiten. 7.Auflage. Berlin/ Wiesbaden: Ullstein Verlag, 22-172 (1996).
- [39] **Wacker C.M., Bock M., Hartlep A.W., Beck G., van Kaick G., Ertl G., Bauer W.R., Schad L.:** Changes in myocardial oxygenation and perfusion under pharmacological stress with dipyridamole: Assessment using  $T^*_2$  and  $T_1$  measurements.  
Magn Reson Med 41: 686-695 (1999).
- [40] **Wacker C.M., Bock M., Hartlep A.W., Bauer W.R., et al:** BOLD-MRI in ten patients with coronary artery disease: evidence for imaging of capillary recruitment in myocardium supplied by the stenotic artery. MAGMA 8: 48-54 (1999).
- [41] **Wacker C.M., Wiesmann F., Bock M., et al:** Determination of Regional Blood Volume and Intra- Extracapillary Water Exchange in Human Myocardium using Feruglose: first clinical Results in Patients with Coronary Artery Disease.  
Magn Reson Med 47: 1013-1016 (2002).

- [42] **Wacker C.M., Dueren C., Fidler F., Hirn S., Jakob P.M., Ertl G., Haase A, Bauer W.R.:** Quantitative Assessment of Myocardial Perfusion with a Spin-labeling Technique: Preliminary Results in Patients with Coronary Artery Disease.  
J Magn Reson Imag 18: 555-560 (2003).
- [43] **Waller C., Belle V., Rommel E., Hiller K.H., Voll S., Hu K., Schnackertz K.D., Haase A., Ertl G., Bauer W.R.:** Myocardial perfusion and intracapillary blood volume in rats at rest and with coronary dilatation: MR imaging in vivo with use of a spin-labeling technique.  
Radiology 215: 189-197 (2000).
- [44] **Waller C., Hiller K.H., Kahler E., Hu K., Nahrendorf M., Voll S., Haase A., Ertl G., Bauer W.R.:** Serial Magnetic Resonance Imaging of Microvascular Remodeling in the infarcted Rat Heart.  
Circulation 103: 1564-1569 (2001).
- [45] **Weber K., Zillmer W.:** Stochastik. Berlin: paetec Gesellschaft für Bildung und Technik, 116-124 (2001).
- [46] **Weishaupt D., Köchli V.D., Marineck B.:** Wie funktioniert MRI. 3.Auflage. Berlin/ Heidelberg/ New York: Springer Verlag (2001).
- [47] **Wilke N., Jerosch-Herold M., Stillman A.E., et al:** Concepts of myocardial perfusion imaging in magnetic resonance imaging.  
Magn Reson Q 10: 249-286 (1994).
- [48] **Wilke N., Kroll K., Merkle H., et al:** Regional myocardial blood volume and flow: first-pass MR imaging with polylysine-Gd-DPTA.  
J Magn Reson Imag 5: 227-237 (1995).
- [49] **Wilke N., Jerosch-Herold M., Wang Y., et al:** Myocardial perfusion reserve: Assessment with multisection, quantitative, first-pass MR imaging.  
Radiology 204: 373-384 (1997).
- [50] **Wilke N., Jerosch-Herold M.:** Assessing myocardial perfusion in coronary artery disease with magnetic resonance first-pass imaging.  
Cardiol Clin 16: 227-246 (1998).

- [51] **Williams D.S., Grandis D.J., Zhang W., Koretsky A.P.:** Magnetic resonance imaging of perfusion in the isolated rat heart using spin inversion of arterial water.  
Magn Reson Med 30: 361-365 (1993).
- [52] **Wilson R.F., Marcus, M.L., White C.W.:** Prediction of the physiological significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patient with limited coronary artery disease.  
Circulation 75(4): 723-732 (1987).
- [53] **Ye F.Q., Mattay V.S., Jezzard P., Frank J.A., Weinberger D.R., McLaughlin A.C.:** Correction for vascular artifacts in cerebral blood flow values measured by using arterial spin tagging techniques.  
Magn Reson Med 37: 226-235 (1997).

## DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt den beteiligten Instituten. Zum einen ist das die Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg. Dort möchte ich meinen wissenschaftlichen Betreuern Herrn Prof. Dr. med. Georg Ertl und Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Wolfgang Bauer für die freundliche Überlassung des Themas und für ihren vielseitigen fachlichen Rat danken. Ich verdanke ihnen jede erdenkliche Fürsprache, hilfreiche Unterstützung und anregende Gespräche. Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christian Wacker möchte ich meinen Dank aussprechen, weil er mich in jeder Phase der Arbeit sehr sachkundig und richtungsweisend begleitete, mich stets ermunterte und viel Geduld zeigte.

Ich danke auch Herrn Dipl.-Phys. Florian Fidler und den Mitarbeitern der Abteilung Experimentelle Physik V der Bayerischen Julius- Maximilians Universität Würzburg unter der Leitung von Prof. Dr. rer. nat. Peter Jakob und Prof. Dr. rer. nat. Axel Haase. Nur mit seiner Hilfe waren die Messungen, die anschließende Auswertung und die Erstellung der Arbeit möglich. Seine immerwährende Geduld und sein fachliches Können stellte er mir uneingeschränkt zur Verfügung. Dank auch jenen, die mich an ihren Arbeitsplätzen einführten und mir so die Bedeutung der Physik für die Medizin verdeutlichten.

Nicht unerwähnt möchte ich jene lassen, die mir unermüdlich und immer freundlich in Bibliotheken tatkräftige Hilfen waren, sowie alle, die mir zur praktischen Umsetzung und Fertigstellung der Arbeit verhalfen. Ihnen allen gilt mein herzlicher Dank.

Bedanken möchte ich mich bei den Probanden, wie natürlich auch den Patienten, für die die Teilnahme an dieser Studie zusätzlichen Aufwand bedeutete. Sie nahmen dies gerne auf sich, um der Forschung auf dem Gebiet der Diagnostik in der Kardiologie weiterzuhelfen.

Ich danke Inga für ihre immerwährende Unterstützung.

## LEBENS LAUF:

Name: Christian Düren  
Geburtsdatum: 13.9.1977  
Geburtsort: Treuchtlingen  
  
Anschrift: Josef - Schneider - Str. 9  
97080 Würzburg



### Ausbildungsweg:

Sep 84 - Jul 88      Grundschule Treuchtlingen  
Jul 97 - Apr 98      Grundwehrdienst als Sanitäter  
Sep 88 - Jul 97      Werner von Siemens Gymnasium Weißenburg, Abitur  
Okt 98 - Sep 00      Med. Fak. Carl Gustav Carus, TU Dresden  
Sep 00                  Physikum  
seit Okt 00          Wechsel an die Julius - Maximilians - Universität, Würzburg  
Sep 01                  1. Staatsexamen  
Sep 03                  2. Staatsexamen  
Okt 03 – Sep 04      Praktisches Jahr in Innere Medizin, Chirurgie, Nuklearmedizin  
Okt 04                  3. Staatsexamen

### Famulaturen:

Sep 00                  Famulatur Allgemeinmedizin Treuchtlingen  
Mär 01                  Famulatur Chirurgie, Krankenhaus Treuchtlingen  
Sep 01                  Famulatur Urologie, Juliusspital Würzburg  
Mär 02                  Famulatur Anästhesie, Juliusspital Würzburg  
Mär 03                  Famulatur Augenheilkunde, Treuchtlingen

Würzburg im November 2004

Christian Düren