

Franz-Volhard-Klinik,
Kardiologie, Charité, Campus Berlin-Buch
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Dietz

HABILITATIONSSCHRIFT

Die Rolle der Magnetresonanz in der kardiologischen Diagnostik unter besonderer Berücksichtigung myokardialer Gewebeveränderungen

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Innere Medizin

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

von

Dr. med. Matthias Gero Wilhelm Friedrich

Dekan: Prof. Dr.med.J.W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. Stefan Neubauer, Oxford
2. Prof. Dr. Werner G. Daniel, Erlangen

eingereicht: 25. Februar 2002

Datum des Vortrags vor dem Fakultätsrat: 1. Oktober 2002

Zusammenfassung

In den dargestellten wissenschaftlichen Arbeiten wurden neue Ansätze und Techniken entwickelt zu folgenden Fragestellungen:

- Anwendbarkeit der 31P-MR-Spektroskopie zur Darstellung einer Gewebeischämie
- Reproduzierbarkeit der MRT in der Messung linksventrikulärer Parameter zu Masse und Volumina bei dilatativer Kardiomyopathie
- Eignung 2-dimensionaler MRT-Messmethoden zur Messung der linksventrikulären Parameter zu Masse und Volumina
- Quantifizierung stenosierter Flächen mittels MRT bei hypertrophischer Kardiomyopathie und bei Aortenklappenstenose
- Darstellung der entzündlichen Aktivität im Herzmuskel bei Myokarditis
- Darstellung der entzündlichen Veränderungen bei kardialer Sarkoidose
- Frühzeitige Darstellung des toxischen Myokardschadens nach Anthrazyklin-Therapie .

Der Wert der MRT wurde in experimentellen und klinischen Studien im Vergleich zu etablierten Verfahren geprüft.

Die Ergebnisse haben gezeigt, dass sich die physikalischen Möglichkeiten in klinisch anwendbare Untersuchungsprotokolle umsetzen lassen und bereits jetzt in der klinischen Routine eingesetzt werden können.

Abstract

In the presented scientific works new approaches and techniques were developed for:

- Application of 31P-MR spectroscopy in myocardial ischaemia
- Reproducibility of MRI for the measurement of left ventricular parameter of mass and volume in dilated cardiomyopathy
- Suitability of 2-dimensional MRI techniques for measuring left ventricular parameter of mass and volume in dilated cardiomyopathy
- Quantification of stenotic orifices by MRI in hypertrophic cardiomyopathy and aortic valve stenosis
- Visualisation of the inflammatory activity of the myocardium in myocarditis
- Visualisation of the inflammatory changes in cardiac sarcoidosis
- Early visualization of the toxic myocardial injury after anthracycline therapy.

The value of MRI was tested in experimental and clinical studies in comparison to established modalities.

The results have shown that it is possible to transmit the physical possibilities into clinically applicable protocols and to apply them into clinical routine.

Schlagwörter:

Magnetresonanztomographie, MRT, kardiovaskulär, Myokarderkrankungen,
Gewebeveränderungen

Keywords:

Magnetic resonance imaging, MRI, cardiovascular, myocardial diseases, tissue changes

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Veränderungen der Morphologie und der Gewebezusammensetzung – die Bedeutung für die Diagnostik myokardialer Erkrankungen</i>	1
1.1	Kardiomyopathien	1
1.1.1	Dilatative Kardiomyopathie (DCM)	1
1.1.2	Hypertrophische Kardiomyopathie (HCM)	1
1.1.3	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)	1
1.1.4	Restriktive Kardiomyopathie (RCM)	1
1.2	Sekundäre Myokarderkrankungen	2
1.2.1	Myokarditis	2
1.2.2	Beteiligung des Myokards bei entzündlichen Systemerkrankungen	2
1.2.3	Toxische Myokardschäden	2
2	<i>Ansätze der Magnetresonanz (MR)</i>	3
2.1	Das Prinzip der MR	3
2.2	Grundsätzliche Überlegungen zum Vergleich zu anderen Bild gebenden Verfahren	3
2.3	Techniken zur Darstellung von Funktionsstörungen und Gewebeveränderungen	4
2.3.1	MR-Spektroskopie (MRS)	4
2.3.2	Spinecho-Sequenzen	4
2.3.3	Gradientenecho-Sequenzen	5
2.3.4	Techniken mit T1-Wichtung	5
2.3.5	Techniken mit T2-Wichtung	5
2.3.6	Techniken mit T2*-Wichtung	5
2.3.7	Techniken mit Mischwichtung am Beispiel der „steady-state-free-precession“-Sequenzen	6
2.3.8	Die Rolle von Kontrastmitteln	6
3	<i>Die klinische Anwendung verfügbarer Techniken der MR im Vergleich mit anderen Bild gebenden Verfahren – eigene wissenschaftliche Arbeiten</i>	7
3.1	Anwendbarkeit der MR bei Patienten mit myokardialen Erkrankungen	7
3.2	Einsatz bei ischämischen Herzerkrankungen	8
3.3	Einsatz der MR bei Kardiomyopathien	8
3.3.1	Dilatative Kardiomyopathie (DCM)	9
3.3.2	Hypertrophische Kardiomyopathie	9
3.3.3	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)	10
3.4	Einsatz der MRT bei sekundären Myokarderkrankungen	10
3.4.1	Myokarditis	10
3.4.2	Sarkoidose	11
3.4.3	Kardiotoxizität	11
4	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	12
5	<i>Zusammenfassung</i>	13

Widmung

Meiner Frau Silke und meinen Kindern Julian, Anna-Carolina, Jannis und Antonia

Abkürzungsverzeichnis

ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
HCM	Hypertrophische Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophisch- obstruktive Kardiomyopathie
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
MRS	Magnetresonanz-Spektroskopie

1 Veränderungen der Morphologie und der Gewebezusammensetzung – die Bedeutung für die Diagnostik myokardialer Erkrankungen

1.1 Kardiomyopathien

1.1.1 Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

Die DCM ist gekennzeichnet durch eine progressive, nicht ischämisch bedingte Dilatation des Herzens mit einem Verlust seiner kontraktile Funktion. Auf Gewebeebene geht dies einher mit entzündlichen Veränderungen[1], einer Verminderung der Zahl kontraktile Myozyten und einem zunehmenden Grad an intramyokardialer Fibrosierung. Die Ätiologie ist in der Hälfte der Fälle nicht hinreichend geklärt[2]. Das klinische und histologische Bild kann Folge einer hereditären Erkrankung, jedoch auch das Endstadium eines Krankheitsprozesses sein, der durch verschiedene Schäden einschließlich Myokarditis oder toxische Noxen initiiert wurde. Das histopathologische Bild lässt in einem fortgeschrittenen Stadium nur wenige Rückschlüsse auf die ätiologische Genese zu.

Für die therapeutische Entscheidungsfindung ist insbesondere die Abgrenzung der meist globalen Veränderungen von den in der Regel einem koronaren Versorgungsgebiet zuzuordnenden ischämischen Schäden wichtig.

1.1.2 Hypertrophische Kardiomyopathie (HCM)

Die HCM ist definiert durch eine inadäquate myozytäre Hypertrophie mit einer vorwiegend diastolischen Funktionsstörung sowie, in ihrer obstruktiven Form (HOCM), durch eine Verengung des Ventrikels oder des linksventrikulären Ausflusstraktes. Das histologische Bild ist geprägt von einem irregulären Anordnungsmuster der Myozyten („myocardial disarray“) und von intramuralen Arealen mit Nekrosen bzw. Fibrosen.

Für die Diagnosestellung ist neben dem Ausschluss einer druckbedingten Genese der Hypertrophie die Abgrenzung zu anderen Kardiomyopathien erforderlich, die ebenso eine Erhöhung der LV-Masse (DCM) oder eine gestörte diastolische Funktion aufweisen können (RCM, DCM). Hier ist eine exakte qualitative und quantitative Untersuchung des Myokards, seiner Masse und seiner Funktion entscheidend.

1.1.3 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

Die ARVC führt zu einer progressiven Degeneration des rechten, aber in ca. 50% der Fälle auch des linken Ventrikels mit einer vorwiegend regionalen Funktionsstörung. Die morphologischen Kriterien umfassen eine fibröse, fibrös-fettige oder fettige Degeneration des Gewebes mit Wandverdünnung und atypischer Trabekelanordnung. Das Spektrum reicht dabei von geringen Veränderungen bis hin zu extensiver fibrofettiger Dysplasie des gesamten rechten Ventrikels[3, 4]. Die Erkrankung birgt ein hohes Risiko für einen plötzlichen Herztod, das auf Reentry-Phänomene zurückgeführt wird. Als deren pathologisches Korrelat wird eine Isolation benachbarter fibromuskulärer Inseln durch Fett angenommen[5].

Auch hier hat die Gewebecharakterisierung eine entscheidende Bedeutung für die Diagnosestellung.

1.1.4 Restriktive Kardiomyopathie (RCM)

Die Infiltration des Myokards durch Fibrozyten oder andere Substrate führen zu dem seltenen Bild der RCM. Das charakteristische Bild setzt sich zusammen aus der ausgeprägten diastolischen

Dysfunktion (Restriktion) mit biatrialer Dilatation, normaler bis reduzierter Größe der Ventrikel und meist erhaltener systolischer Funktion. Der fibrosierende Umbau des Myokards ist der Wegweisende pathologische Befund.

Eine besondere Rolle in der Diagnostik kommt hier der Abgrenzung zu konstriktiv verlaufenden Perikarderkrankungen zu.

1.2 Sekundäre Myokarderkrankungen

Vorab ist hervorzuheben, dass Veränderungen der Gewebestruktur bei diesen Erkrankungen den morphologischen und funktionellen Störungen vorausgehen. Besonderes Augenmerk in der Beurteilung diagnostischer Verfahren ist daher auf die Fähigkeit zu legen, Gewebeveränderungen frühzeitig, d.h. vor dem Auftreten funktioneller Störungen oder morphologischer Veränderungen zu erkennen.

1.2.1 Myokarditis

Bereits in der Frühphase der Myokarditis kommt es über die Einwanderung von Lymphozyten und die Freisetzung entzündlicher Mediatoren zu einer unmittelbar zytotoxischen Reaktion mit fokalen Nekrosen, in späteren Phasen der Erkrankung (2 Wochen nach Erkrankungsbeginn) steht der fibrotische Umbau des Herzens im Vordergrund[6]. Gerade in der Frühphase wäre daher der Nachweis fokaler Entzündungsherde mit Abgrenzung zu ischämisch induzierten Schäden wünschenswert. Aufgrund der fokalen Verteilung der Gewebeveränderungen ist die Sensitivität der Endomyokardbiopsie eingeschränkt, eine nichtinvasive Erfassung entzündlicher Veränderungen wäre daher wichtig für eine frühzeitige Therapie, die das Auftreten funktioneller Störungen möglicherweise verhindern kann.

1.2.2 Beteiligung des Myokards bei entzündlichen Systemerkrankungen

Grundsätzlich kann nahezu jede entzündliche Systemerkrankung mit einer myokardialen Beteiligung einhergehen. Die histologischen Veränderungen entsprechen denen einer akuten Entzündung, die jedoch gelegentlich spezifische Merkmale aufweisen, wie die multinukleären Zellen der *Giant Cell Myocarditis*, das vaskulitische Bild bei *Morbus Churg-Strauss* oder die granulomatöse Entzündung der myokardialen Sarkoidose.

Eine Differenzierung dieser Formen wäre wichtig, da es für diese Erkrankungen jeweils spezifische Therapieansätze gibt.

1.2.3 Toxische Myokardschäden

Das klinische wichtigste Beispiel toxischer Substanzen in der Kardiologie ist die Gruppe der Anthrazykline, die als Chemotherapeutika in der Onkologie eingesetzt werden. In bis zu 19% der Patienten kommt es zu bleibenden Schäden des Myokards mit signifikanter Beeinträchtigung der Pumpfunktion[7]. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht hinreichend aufgeklärt, wobei jedoch offensichtlich die Bildung freier Radikale von Bedeutung ist. Das histologische Bild der Gewebeveränderungen zeigt ein der Myokarditis entsprechendes Bild mit T-Lymphozyten und einer klassischen Entzündungsreaktion des Herzmuskels[8].

Bislang beschränkt sich die Diagnostik der Kardiotoxizität in der klinischen Routine auf die Darstellung einer eingeschränkten LV-Funktion als Ausdruck ausgeprägter Myokardschäden, meist erst im Langzeitverlauf. Zu diesem Zeitpunkt ist jedoch keine sekundär-präventive oder gar kausal wirksame Therapie möglich. Stünde jedoch ein Verfahren zur Verfügung, welches frühzeitig eine kardiotoxische Wirkung erkennt, könnte die Therapie modifiziert bzw. durch verfügbare kardioprotektive Substanzen erweitert werden.

2 Ansätze der Magnetresonanz (MR)

2.1 Das Prinzip der MR

Durch das Einbringen eines definierten Hochfrequenzsignals in das statische Magnetfeld eines Tomographen können Atomkerne mit ungerader Leitungszahl selektiv angeregt werden. Aus ihrem Relaxationsverhalten nach Beendigung des Impulses und der dabei entstehenden lokalen Magnetfeldänderungen können durch aufwändige Messtechniken und mathematische Berechnungen Spektren oder Bilder berechnet werden, die der Dichte und der Art der im untersuchten Bereich vorhandenen Atome dieser Art entsprechen (Übersicht bei [9]).

In der Bildgebung werden grundsätzlich Resonanzfrequenzen für Protonen verwendet, die für die Feldstärke derzeit klinisch eingesetzter Geräte (1,5 Tesla) ca. 64 MHz betragen.

Die MR-Spektroskopie arbeitet vor allem mit der Untersuchung und Darstellung von ^1H , ^{31}P und ^{123}Na .

Aufgrund der Abhängigkeit der magnetischen Relaxationseigenschaften der untersuchten Atome von ihrer molekularen Umgebung ergibt sich ein spezifisches Muster für jeweilige Gewebe. Darüber hinaus ist die MR-Bildgebung in der Lage, durch Verwendung spezieller Anregungsmuster in zeitlich definierten Messprotokollen („Sequenzen“) den Beitrag bestimmter Atomkerne zu dem Bild zu verstärken oder zu reduzieren. Beispiele dafür sind die Fettsättigung, die das Signal fettgebundener Protonen stark reduziert oder die deutliche Signalerhöhung im Bereich wassergebundener Protonen bei der so genannten T2-Wichtung. Durch diese Möglichkeiten erreicht die MR eine Gewebespezifität, die bei anderen Techniken wie der Nuklearmedizin nur durch Verwendung radioaktiver Substanzen (Tracer) erreicht werden kann.

2.2 Grundsätzliche Überlegungen zum Vergleich zu anderen Bild gebenden Verfahren

Andere Bild gebende Verfahren, die in der klinischen Routine genutzt werden, sind die Echokardiographie und die LV- bzw. RV-Angiographie.

Die transthorakale Echokardiographie als weit verbreitete, nichtinvasive und leicht einsetzbare Methode ist sicher als Verfahren der ersten Wahl zu betrachten, mit dem links- und rechtsventrikuläre Größe bzw. Morphologie in den meisten Fällen gut dargestellt werden können. Allerdings ist der Wert dieser Technik eingeschränkt aufgrund einer begrenzten Reproduzierbarkeit, einer hohen Untersucher-Abhängigkeit[10] und einer unzureichenden Genauigkeit quantitativer Daten zu LV-Größe und –Masse. Gerade diese Parameter sind jedoch bei der Untersuchung myokardialer Erkrankungen von besonderer Bedeutung. Bei ca. 20% der Patienten ist das so genannte

„Schallfenster“ durch die Anatomie wie z.B. Überlagerungen durch Lungengewebe relevant eingeschränkt. Darüber hinaus kann die mangelnde Kontrollmöglichkeit durch angrenzende anatomische Strukturen zu einer Fehlangulierung der Schnittebene führen, die z.B. zu einer Überschätzung der Ejektionsfraktion führt[11]. Zu den neueren Ansätzen gehört die 3D-Echokardiographie, deren Ergebnisse mit der 3D-MRT vergleichbar sind[12]. Allerdings ist die Nachbearbeitung sehr aufwändig und gute Ausgangsdaten trotz allem unverzichtbar, weshalb diese Technik bisher keinen Eingang in die klinische Routine gefunden hat.

Aus physikalischer Sicht sind andere Verfahren nur eingeschränkt für eine nichtinvasive und spezifische Darstellung von Gewebeveränderungen verwendbar. Selbst wenn es Versuche gab, die Echokardiographie zur Texturanalyse einzusetzen[13], liegen keine Berichte über einen klinischen Einsatz vor.

2.3 Techniken zur Darstellung von Funktionsstörungen und Gewebeveränderungen

2.3.1 MR-Spektroskopie (MRS)

In der MRS werden aus den induzierten Signalen des untersuchten Volumens über eine Fourier-Transformation Spektren erzeugt, die den relativen Gehalt des Gewebes an bestimmten Molekülen durch die semiquantitative Darstellung der in diesen Molekülen gebundenen angeregten Atomkernen entsprechen. Die Spektroskopie am Herzen ist seit langem in experimentellem Einsatz, wobei die meisten Erfahrungen mit der ^{31}P -MRS[14] vorliegen. Durch dieses Verfahren kann beispielsweise der relative Gehalt des Myokards an energiereichen Phosphaten dargestellt werden. Diese Technik ermöglicht im Prinzip eine berührungsfreie Erfassung der molekularen Gewebe-Zusammensetzung, was eine Reihe denkbarer Einsatzgebiete in der Kardiologie in Betracht kommen lässt[15].

Leider ist die derzeit verfügbare Technik noch sehr aufwändig und in ihrer zeitlichen und räumlichen Auflösung sehr limitiert. Daher ist ihr klinischer Einsatz derzeit auf Einzelfälle beschränkt.

2.3.2 Spinecho-Sequenzen

Spinecho-Techniken sind seit langem in der experimentellen und klinischen Anwendung am gesamten Körper etabliert.

Über eine Refokussierung der nach einem ersten Impuls relaxierenden Protonen kann das erhaltene Signal maximiert werden[9]. Durch das gute Signal-zu-Rausch-Verhältnis sind Spinecho-Sequenzen von besonderer Bedeutung in der Darstellung morphologischer Veränderungen.

Dabei ist die zeitliche Definition des Refokussierungspulses durch die so genannte Echozeit (TE) und die Zeit bis zur Wiederholung des Experiments (Repetitionszeit TR) von herausragender Bedeutung. Durch Verwendung unterschiedlicher Echo- bzw. Repetitionszeiten kann der Signalbeitrag bestimmter Protonen entsprechend ihrer molekularen Bindung und dem daraus resultierenden Relaxationsverhalten selektiv modifiziert werden.

Es entsteht eine bestimmte „Wichtung“ des Bildes, die je nach Betonung von Protonen mit unterschiedlichen Relaxationszeiten als T1- oder T2-Wichtung bezeichnet wird.

2.3.3 Gradientenecho-Sequenzen

Gradientenecho-Sequenzen basieren im Gegensatz zu Spinecho-Protokollen weitgehend auf einem einzigen Haupt-Anregungspuls, sie sind also mit kürzeren Repetitionszeiten (bis zu weniger als 20 ms) anwendbar und eignen sich daher vor allem für funktionelle Untersuchungen. Allerdings können Modifikationen der Sequenzen genutzt werden, um die Signaleigenschaften zu verändern. In der Kardiologie haben Gradientenecho-Sequenzen in letzter Zeit auch zur Gewebedarstellung eine enorme Bedeutung erlangt. In den vergangenen Jahren wurde durch die Einführung schneller Gradientensysteme und neuer Sequenzen eine Bildqualität ermöglicht, die eine zunehmende Anwendung dieser aufwändigen Technik durch die sehr hohe räumliche und zeitliche Auflösung rechtfertigt.

2.3.4 Techniken mit T1-Wichtung

Bei Verwendung kurzer Echozeiten und kurzer Repetitionszeiten entstehen Bilder, in denen Flüssigkeiten mit zunehmendem Wassergehalt immer weniger Signal liefern, während sich Fett signalreich darstellt.

In der Kardiologie werden T1-gewichtete Sequenzen insbesondere als Spinecho-Verfahren zur anatomischen Darstellung des Herzens verwendet, wobei das intraluminale Blut im gesamten Spulenbereich durch die Applikation eines unselektiven Sättigungspulses so präpariert wird, dass es kaum Signal erzeugt.

Diese Sequenzen eignen sich insbesondere für alle Erkrankungen, die durch morphologische Veränderungen gekennzeichnet sind, insbesondere gilt dies für die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC), in deren Diagnostik neben der Untersuchung der funktionellen Veränderungen die Darstellung der Morphologie wichtig ist [16, 17]. Gradientenecho-Sequenzen mit einem vorgeschalteten Inversionspuls weisen eine sehr gute T1-Wichtung auf und werden in Kombination mit einer selektiven Inversion des myokardialen Signals für die Darstellung regionaler Kontrastmittelanreicherungen (wie bei Myokardinfarkt) eingesetzt [18] (s.2.3.8.).

2.3.5 Techniken mit T2-Wichtung

Sequenzen mit langer TE und langer TR betonen das Signal von wassergebundenen Protonen. Meist werden sie daher als Spinecho-Sequenz zur Erkennung von Flüssigkeits-Ansammlungen eingesetzt. Da die Anfälligkeit der T2-gewichteten Spinecho-Sequenzen für Bewegungs- und Flussartefakte die Bildqualität stark reduziert, war die Einführung der triple-inversion-recovery-Techniken entscheidend für die Verwendbarkeit T2-gewichteter Sequenzen [19] zur Darstellung ödematöser Gewebeveränderungen [20].

2.3.6 Techniken mit T2*-Wichtung

Die theoretische Relaxationszeit T2 wird in Geweben durch Interaktionen benachbarter Spins durch geringe Feldinhomogenitäten verkürzt. Die daraus resultierende, „wahre“ Relaxationszeit wird als T2* bezeichnet. Sequenzen, die Unterschiede in diesem Bereich erfassen, werden als „T2*-gewichtete“ bezeichnet. Besondere Bedeutung haben diese Techniken in der so genannten „funktionellen MRT“ des Gehirns erlangt, wo geringe Modulierungen der regionalen Perfusion durch Hirnaktivität anhand T2*-gewichteter Sequenzen dargestellt wird [21]. Dieser Ansatz macht sich dabei die paramagnetische

Eigenschaft des deoxygenierten Hämoglobins zunutze. Daher hat sich der Begriff des „Blood-oxygen-level-dependent MRI“ entwickelt.

2.3.7 Techniken mit Mischwichtung am Beispiel der „steady-state-free-precession“-Sequenzen

Eine Reihe von Sequenzen weist weder eine T1- noch eine T2-Wichtung auf, sondern spiegelt lediglich die Dichte der im untersuchten Areal befindlichen Protonen wider (Protonenwichtung). Darüber hinaus können bestimmte Sequenzen sowohl eine T1- als auch eine T2-Abhängigkeit des Signals aufweisen. Ein Beispiel dafür sind die erst kürzlich entwickelten „steady-state-free-precession“(SSFP)-Sequenzen, die durch das Halten der Vorsättigung der Protonen auf einem gleich bleibenden Niveau ein starkes homogenes Signal aus dem Blut erreichen und daher eine kontrastreiche Abgrenzung des intraluminalen Raums vom Myokard ermöglichen. Dies macht sich auch in einer verbesserten diagnostischen Qualität der Bilder bemerkbar[22]. Von besonderer Bedeutung sind die Signaleigenschaften in der Darstellung akuter Myokardinfarkte, die sich in SSFP-cine-Sequenzen sowohl anhand der dazugehörigen Pumpfunktionsstörung als auch anhand eines vermehrten Signals aufgrund des Ödems identifizieren lassen. Für letzteres ist die intrinsische T2-Abhängigkeit der SSFP-Sequenzen verantwortlich.

2.3.8 Die Rolle von Kontrastmitteln

Durch die Gabe von MR-Kontrastmitteln werden die magnetischen Eigenschaften der Atomkerne in der Umgebung des Kontrastmittels verändert. Damit entsteht ein Signalgradient innerhalb des Gewebes, der in der verwendeten Konzentration gut mit dem lokalen Konzentrationsunterschied des Kontrastmittels korreliert.

Das derzeit klinisch am häufigsten verwendete Kontrastmittel ist das paramagnetisch wirkende Gadolinium, ein Element der seltenen Erden. Aufgrund seiner zytotoxischen Wirkung wird es generell in Komplexe eingebunden. Die Relaxation der den Gd-Komplex umgebenden Protonen wird beschleunigt, was bei T1-gewichteten Bildern, die mit einer kurzen TE und einer kurzen TR erzeugt wurden, in einer lokalisierten Signalerhöhung resultiert[23].

Dazu werden Bindungskomplexe mit unterschiedlichen Verteilungsmerkmalen verwendet. Während Gadolinium, das an große Komplexe oder an Proteine gebunden ist und für die Angiographie eingesetzt wird, intravasal verbleibt, diffundiert der häufig eingesetzte Gadopentat-Dimeglumin-Komplex (Gd-DTPA) rasch in den interstitiellen Raum und wird von dort wieder ausgewaschen, wobei die Dauer dieses Vorgangs von der Zahl und der Integrität der Kapillaren sowie von der Größe des interstitiellen Volumens abhängt. Damit können Unterschiede der Perfusion ebenso erfasst werden wie eine Störung der kapillaren Integrität oder eine regionale Vermehrung des interstitiellen Raumes.

3 Die klinische Anwendung verfügbarer Techniken der MR im Vergleich mit anderen Bild gebenden Verfahren – eigene wissenschaftliche Arbeiten

3.1 Anwendbarkeit der MR bei Patienten mit myokardialen Erkrankungen

Die Magnetresonananztechniken stellen große Anforderungen an die apparative Ausstattung. Zur Durchführung der Untersuchung werden derzeit MR-Tomographen mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla verwendet, in denen über ein Gradientensystem die notwendigen Hochfrequenzimpulse erzeugt und zur Bilddatengewinnung verwendet werden. Die erforderlichen Geräte sind nicht nur kostenintensiv in der Anschaffung, sondern stellen auch hohe finanzielle Anforderungen in der Wartung. Darüber hinaus ist eine intensive personelle Betreuung des Gerätes (inklusive der Unterstützung des Herstellers und eines Physikers) und des Untersuchungsvorgangs (MTA, Arzt) erforderlich. Somit ist es auf die herausragende diagnostische Qualität der MRT zurückzuführen, dass sich diese Technik trotzdem zu einem festen Bestandteil der Bild gebenden Diagnostik entwickelt hat.

Die Anwendung am menschlichen Herzen stellt weitere Anforderungen an die MRT. Die Kontraktion des Herzens und die Atmung führen zu einer Vielzahl von Artefakten und Problemen in der exakten Darstellung des Herzens. Durch die Anwendung einer EKG-gesteuerten Untersuchung (EKG-Triggerung) wird der Einfluss der Herzbewegung reduziert. Die zeitliche Positionierung der Anregungs- und Auslesepulse tragen zu einer Reduktion von Flussartefakten bei. Die wichtigste technische Entwicklung in der MRT des Herzens war jedoch zweifelsohne die Einführung schneller Gradientensysteme.

Trotz großer Fortschritte bleiben spezifische Herausforderungen an die Technik und erfordern nicht nur ein hohes Maß an technischem Aufwand, sondern auch eine genaue Kenntnis zugrunde liegender Mechanismen der Bildgewinnung und –störung. Entscheidend für eine sinnvolle und erfolgreiche Anwendung ist eine ausreichende Erfahrung in der kardiovaskulären Bildgebung und in ihrem Bezug zur kardialen Pathophysiologie.

Das Magnetfeld in einem MRT-System entspricht einem Vielfachen des Erdmagnetfeldes, bislang gibt es allerdings keine gesicherten Erkenntnisse über Nebenwirkungen oder bleibende Veränderungen bei Menschen. Es liegen lediglich Berichte über kurzzeitige (Miss-) Empfindungen auf der Haut vor, die bei schnellen Sequenzen auftreten sollen. Dies ist am ehesten auf eine periphere Neurostimulation zurückzuführen. Ein weiterer relevanter Effekt ist eine geringe Erwärmung des Gewebes, die allerdings klinisch nicht relevant ist[24]. Die beobachteten EKG-Veränderungen bei Patienten in einem Magnetfeld stellen Änderungen der gemessenen oberflächlichen Potenziale durch den so genannten Hall-Effekt dar, die jedoch ausnahmslos komplett reversibel sind[25].

Besondere Beachtung gebührt metallischen Implantaten, da diese durch das Magnetfeld und die induzierten Hochfrequenz-Impulse mit den benachbarten Gewebe in Wechselwirkung treten. Von Bedeutung ist die Induktion einer kinetischen Bewegungsenergie durch das Ausrichten ferromagnetischer Körper parallel zu einem Magnetfeld sowie Wirbelströme mit konsekutiver Erwärmung des benachbarten Gewebes.

Durch eine Antennenfunktion länglicher metallischer Implantate kann es zu einem deutlichen Temperaturanstieg kommen. Dies ist insbesondere gefährlich bei implantierten Schrittmacher-

Elektroden[26]. Daher gilt ein implantiertes Schrittmacher-System als absolute Kontraindikation für die Durchführung einer MRT. Dies gilt in gleichem Maße für implantierbare Defibrillatoren oder lange Stents.

Besorgnis bestand auch bei implantierten Koronarstents. In einer experimentellen und klinischen Studie konnten wir allerdings in einer 1999 veröffentlichten Arbeit zeigen, dass es bei der Exposition von Stents weder zu einer relevanten Erwärmung noch zu einer Bewegungsinduktion kommt [27].

Andere Arbeitsgruppen haben diese Ergebnisse nachvollzogen[28].

Als weitere Einschränkung der Anwendbarkeit tritt in ca. 4% der Patienten eine Klaustrophobie auf, kann allerdings bei über 50% dieser Patienten durch Gabe von Diazepam-Analoga erfolgreich behandelt werden[29].

Bei kardiologischen Patienten treten verständlicherweise im Vergleich zu anderen Patienten während der Untersuchung häufiger Atemnot als Symptom einer Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen auf. Ernsthafte Probleme sind jedoch sehr selten[30].

Zur Vermeidung von Atemartefakten werden in der kardiovaskulären Anwendung heute nahezu ausschließlich Sequenzen verwendet, die die erforderlichen Bilddaten während eines Atemanhaltezyklus aufnehmen. Diese Techniken erfordern allerdings das Anhalten des Atems für eine Zeit von bis zu 25 Sekunden und sind daher für Patienten mit einer manifesten Herzinsuffizienz problematisch. Neuere Ansätze erlauben jedoch eine Verkürzung der Messzeiten[31], so dass der Anteil der Patienten mit entsprechenden Einschränkungen der Bildqualität abnimmt.

Zusammenfassend kann die MRT als sichere und für Patienten mit myokardialen Erkrankungen gut tolerierbare Methode bezeichnet werden.

3.2 Einsatz bei ischämischen Herzerkrankungen

Für den Einsatz an Patienten wurde eine Messmethode entwickelt, die MR-Spektroskopie zur Erfassung des myokardialen Stoffwechsels bei der koronaren Herzerkrankung einzusetzen. In einer Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass hochgradige Koronarstenosen mit einer Reduktion des Verhältnisses von Kreatinphosphat zu Adenosintriphosphat einhergeht. Diese Arbeit ist 1991 publiziert worden[32].

Ein weiteres Ergebnis war jedoch, dass die Ermittlung der spektroskopischen Daten einen großen technischen Aufwand mit sich bringen und lange Messzeiten in Anspruch nehmen. Damit war ein klinischer Einsatz nur bedingt möglich.

3.3 Einsatz der MR bei Kardiomyopathien

Aufgrund der unter A. getroffenen Erwägungen liegt der besondere Stellenwert der MRT in der Genauigkeit und der Reproduzierbarkeit der so erhobenen Daten und der Erfassung von Gewebe-Veränderungen.

3.3.1 Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

Die Hauptaufgaben der MRT im klinischen Einsatz bei der DCM sind die Erfassung der linksventrikulären Morphologie und Funktion, wofür Gradientenecho-Sequenzen verwendet werden. Die MRT zeichnet sich vor allem in der Verlaufsbeobachtung durch die hohe Genauigkeit und die Reproduzierbarkeit der Daten aus. In einer 1998 publizierten Arbeit konnten wir die Eignung der MRT für klinisch-wissenschaftliche Verlaufsbeobachtungen der LV-Masse unter einer Therapie mit Wachstumshormon belegen[33].

Wir verglichen daraufhin die aufwändige 3-D-Methode mit der Echokardiographie sowie mit der einfacheren 2-D-MRT. In einem Vergleich zur Echokardiographie zeigte sich eine bessere Reproduzierbarkeit der MRT[34].

Da die 3-dimensionale Methode viel Zeit für die Auswertung erfordert, andererseits aber Berichte über eine gute Reproduzierbarkeit 2-dimensionaler MRT-Techniken vorlagen[35], haben wir die Genauigkeit eines biplanen, zweidimensionalen Ansatzes mit dem Goldstandard der 3-dimensionalen MRT verglichen. Hier zeigte sich eine gute Vergleichbarkeit, die lediglich für bestimmte Patientengruppen unzureichend erscheint, die Arbeit dazu ist 2000 in MAGMA publiziert worden[36].

Im weiteren Verlauf wurde dazu eine Berechnung erstellt zur notwendigen Gruppengröße klinischer Studien bei DCM in Bezug auf die Reproduzierbarkeit des Verfahrens. Es stellte sich heraus, dass die Zahl zu untersuchender Patienten durch Wahl eines reproduzierbareren Verfahrens wie der MRT drastisch reduziert werden kann. Die Daten wurden 2001 in JMRI veröffentlicht[37].

Künftige Projekte sollen zu Genotyp/Phänotyp-Analysen im Bereich der DCM beitragen und so den Zusammenhang zwischen hereditären Formen und morphologischen, funktionellen und gewebspezifischen Veränderungen aufklären helfen.

3.3.2 Hypertrophische Kardiomyopathie

Ebenso wie bei der DCM ist die überragende Rolle der MRT für morphologische Fragestellungen etabliert. Aufgrund ihrer hohen Sensitivität zur Erkennung morphologischer Veränderungen und ihres nichtinvasiven Charakters kommt die Methode daher insbesondere für wissenschaftliche Fragestellungen und Screening-Untersuchungen der Familienangehörigen von Indexpatienten in Betracht.

Die MRT quantifiziert zuverlässig die linksventrikuläre Masse und ist in dieser Hinsicht der Echokardiographie deutlich überlegen[38, 39]. Auch regionale Formen der Hypertrophie werden zuverlässiger erkannt[40, 41]. Dies gilt insbesondere für apikale Formen[42] oder für Sonderformen im Rahmen anderer angeborener Erkrankungen[43].

Standard-Gradientenecho-Sequenzen sind geeignet, um turbulente Flüsse und damit eine Obstruktion nachzuweisen. Wir haben uns darüber hinaus für einen neuen Weg interessiert, die hämodynamische Relevanz der Obstruktion des Ausflusstraktes zu untersuchen. Da der Druckgradient starken Schwankungen unterworfen ist, haben wir nach einer Methode gesucht, die Verengung im Ausflusstrakt unabhängig von Flussparametern zu untersuchen. Um die Wertigkeit der MRT für die Planimetrie stenosierter Flächen zu definieren, haben wir zunächst ein Flussmodell entwickelt, das wir in einer experimentellen Studie eingesetzt haben, um stenosierte Flächen zu simulieren[44].

Nach diesen positiven Ergebnissen haben wir in einer prospektiven Studie die entwickelte Methode eingesetzt, um Aortenklappenstenosen in vivo zu quantifizieren, die Ergebnisse sind 2002 im *American Heart Journal* publiziert worden [45].

Ein vergleichbarer methodischer Ansatz wurde vor dem Hintergrund dieser Erfahrungen zur Quantifizierung der Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes gewählt. Das selektierte Patientengut, das an der Franz-Volhard-Klinik einer Septumablation durch Embolisation einer Septalarterie unterzog, war dabei insbesondere geeignet, die Veränderungen der Fläche nach dieser interventionellen Therapie zu zeigen, die Daten wurden in *Circulation* veröffentlicht[46]:

Aktuelle Ansätze und künftige Projekte werden sich mit der Rolle der MRT zur Erkennung der Veränderungen der Gewebestruktur bei der hypertrophen Kardiomyopathien befassen. Erste Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die MRT eine nichtinvasive Darstellung fokaler Nekrosen ermöglicht. Diese können von Bedeutung für das Auftreten maligner Arrhythmien sein, deren Risiko mit den derzeit verfügbaren Methoden nicht zufrieden stellend erfasst wird.

3.3.3 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

Die ARVC ist definiert als eine vorwiegend, aber nicht ausschließlich rechtsventrikulär auftretende myokardiale Degeneration. Typische Merkmale sind regionale Pumpfunktionsstörungen und regionale fibrös-fettige Infiltrationen[3, 4], wobei letzteren eine Rolle bei der Genese maligner Arrhythmien zugesprochen wird[5].

Aus dem vorangegangenen wird deutlich, dass die MRT besondere Vorteile gegenüber anderen bildgebenden Verfahren aufweist. ARVC ist daher eine sehr häufige Fragestellung im klinischen Alltag. Es sei allerdings hier darauf hingewiesen, dass die Spezifität des Nachweises intramyokardialen Fetts eingeschränkt ist[47].

Künftige Studien werden in einem internationalen, multizentrischen Ansatz die Wertigkeit der einzelnen mit der MRT zu erhebenden Parameter zu klären haben. Entsprechende Netzwerke wurden international bereits initiiert und sind national in Vorbereitung. Bis zu abschließenden Ergebnissen sollte sich der diagnostische Wert der MRT auf die Sicherung bzw. den Ausschluss etablierter Kriterien der Funktion und der Morphologie beschränken. Dazu gehören regionale und globale diastolische und systolische Kontraktionsstörungen sowie eine regionale oder globale RV-Dilatation, die nach der Maßgabe der Task Force[3] auch verwertet werden können, wenn sie mit der MRT dargestellt wurden.

Zusammenfassend wurde ein breites Spektrum an MRT-Techniken eingesetzt, die jeweils einen spezifischen diagnostischen Beitrag leisten konnten. Eine Übersicht der Literatur und der eigenen Ergebnisse im Vergleich dazu ist im Jahr 2000 erschienen[48].

3.4 Einsatz der MRT bei sekundären Myokarderkrankungen

3.4.1 Myokarditis

Eine virale Systeminfektion geht in bis zu 5% der Fälle mit einer myokardialen Beteiligung einher[49] und in pathologischen Kohortendaten finden sich Hinweis auf eine relevante Inzidenz abgelaufener Myokarditiden[50]. Meistens haben diese eine gute Prognose, in einigen Fällen aber führt eine

entzündliche Veränderung des Myokards zu schweren Folgen bis hin zum Bild einer dilatativen Kardiomyopathie[2] zum plötzlichen Herztod[51].

Die etablierten diagnostischen Methoden sind invasiv (Biopsie), strahlenbelastend (Antimyosin-Antikörper-Szintigraphie) oder nur wenig sensitiv (EKG, Troponin).

Wir haben daher versucht, mit Hilfe der Darstellung entzündlich bedingter Gewebeveränderungen in der MRT einen neuen diagnostischen Ansatz zu finden. Zunächst befassten wir uns mit T2-gewichteten Sequenzen, deren Anwendung von Gagliardi und Mitarbeitern publiziert worden war[52]. Es zeigte sich allerdings eine nur begrenzte Sensitivität und Spezifität[20].

Wir untersuchten daher die Sensitivität der T1-gewichteten Darstellung unter Verwendung von Kontrastmittel. Um den physikalische Einflüsse auf die Messergebnisse zu verhindern und unabhängig von absoluten Bilddaten zu sein, führten wir dazu den Skelettmuskel als internen Standard ein. Es fand sich in einer prospektiven Studie an 19 Patienten mit klinisch gesicherter Myokarditis eine klare Abgrenzung entzündlich veränderten Myokards von normalem Myokards einer Vergleichsgruppe. Die Ergebnisse dieser Studie wurden 1998 in *Circulation* publiziert [53].

In einer Verlaufsbeobachtung über drei Jahre fanden wir eine prädiktive Bedeutung des MRT-Befundes vier Wochen nach Symptombeginn. In der Gruppe von 17 Patienten war das MRT-Kriterium „erhöhtes relatives Enhancement“ zu diesem Zeitpunkt korreliert mit einem signifikant höheren Symptom score sowie mit einer signifikant niedrigeren Auswurfraction, die Daten sind 2002 veröffentlicht worden[54].

Weitere Untersuchungen zur MRT bei Myokarditis sollen eingehen auf:

- Inzidenz, Verteilung und Ausmaß von Nekrosen
- Potenzial neuer Sequenzen mit Signalunterdrückung des Myokards
- Korrelation der MRT-Daten zu Immunhistologie
- Multizenter-Anwendbarkeit
- Prüfung der Wirksamkeit neuer medikamentöser Therapie-Ansätze

3.4.2 Sarkoidose

Eine weitere entzündliche Entität ist die Beteiligung bei der Sarkoidose. Aufgrund des fokalen Geschehens ist die Sensitivität bioptischer Verfahren eher noch problematischer als bei der viralen Myokarditis. Daher prüften wir die Einsetzbarkeit der MRT und haben bei Patienten mit Sarkoidose die Relation der kardialen Beteiligung zu Befunden in der MRT untersucht. Es stellte sich im Rahmen einer Pilotstudie heraus, dass auch die Beteiligung des Herzens bei Sarkoidose mittels MRT darstellbar ist. Die Arbeit ist im Jahr 2000 erschienen[55].

Weitere Untersuchungen zur MRT bei Sarkoidose sind geplant, die insbesondere die Rolle einer postentzündlichen Fibrosierung erfassen sollen.

3.4.3 Kardiotoxizität

Nach diesen Ergebnissen wendeten wir diese Technik auch bei anderen, vergleichbaren Myokardschäden an.

Im Vordergrund stand dabei zunächst der Schaden durch potenziell kardiotoxische Substanzen. In Zusammenarbeit mit der onkologischen Abteilung der Robert-Rössle-Klinik, Charité Campus Berlin-Buch haben wir dazu in einer prospektiven Studie an Patienten und Patientinnen vor und nach Chemotherapie mit Anthrazyklinen ein ähnliches MRT-Protokoll durchgeführt.

Es zeigte sich, dass die Chemotherapie individuell unterschiedlich stark zu einer Verstärkung der myokardialen Kontrastmittelanreicherung, erneut gemessen in Bezug auf den Skelettmuskel führt. Dieses Phänomen war bereits 3 Tage nach dem ersten Zyklus der Chemotherapie nachweisbar. Zeitgleich zeigte sich eine Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction, welche aber im Mittel innerhalb des Normbereiches blieb. Neben der daraus folgenden Erkenntnis, dass die MRT selbst bei Patienten ohne klinischen Hinweis auf Kardiotoxizität eine Funktionsstörung erkennt, war somit klar, dass Anthrazykline zu darstellbaren Veränderungen im Gewebe führen, die bereits innerhalb weniger Tage nachweisbar sind. Darüber hinaus fand sich aber ein prädiktiver Wert der Veränderung der myokardialen Kontrastaufnahme für die funktionelle Prognose nach 4 Wochen. Die Patienten mit einer starken Zunahme der KM-Aufnahme hatten eine deutliche Abnahme der Ejektionsfraction, während dies bei Patienten ohne relevante Veränderung der KM-Aufnahme nicht zu beobachten war. Die Ergebnisse wurden 2001 im *American Heart Journal* veröffentlicht[56]. Eine Fortführung des Projektes ist geplant mit einem Tiermodell, womit untersucht werden soll:

- Korrelation histopathologischer Daten zu den MRT-Befunden
- Rolle der freien Radikale
- Wirksamkeit kardioprotektiver Substanzen

4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Myokardiale Erkrankungen sind gekennzeichnet durch spezifische Störungen der Gewebezusammensetzung, die sekundär zu morphologischen Veränderungen und zu Einschränkungen der Funktion führen.

Unter Verwendung der MR-Spektroskopie (MRS) konnte gezeigt werden, dass hochgradige Koronarstenosen mit einer messbaren Veränderungen des Stoffwechsels der energiereichen Phosphate einhergeht, allerdings für den klinischen Einsatz sehr hohe Anforderungen stellt.

Die MR-Tomographie wurde zunächst eingesetzt, um die morphologischen und funktionellen Veränderungen an Patienten mit myokardialen Erkrankungen zu erfassen.

Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie konnte gezeigt werden, dass die MRT eine aussergewöhnlich gute Reproduzierbarkeit aufweist und sich für Verlaufsbeobachtungen bei kleinen Änderungen der linksventrikulären Masse eignet. Diese Eignung wurde in einer weiteren Arbeit für vereinfachte, zweidimensionale Techniken nachgewiesen für Patienten mit globalen morphologischen bzw. funktionellen Veränderungen.

Ein weiteres Forschungsgebiet befasste sich mit der Analyse der hämodynamischen Konsequenzen morphologischer Veränderungen.

Zunächst wurde unter Verwendung eines Flussmodells ein geeignetes Protokoll entwickelt und bei Patienten mit Aortenklappenstenose eingesetzt. Anschließend konnte bei der hypertrophisch-

obstruktiven Kardiomyopathie gezeigt werden, dass die MRT eine hervorragende Möglichkeit bietet, den Grad der Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes quantitativ zu bestimmen und im Verlauf nach therapeutischer Intervention zu beurteilen.

Hauptgegenstand der wissenschaftlichen Arbeit war die Darstellung der Gewebeveränderungen selbst.

Bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Dysplasie fand sich eine eingeschränkte Spezifität der als typisch bezeichneten Gewebeveränderungen.

Für das Krankheitsbild der akuten Myokarditis wurde ein neuer Ansatz entwickelt, der die entzündlichen Veränderungen des Gewebes mittels Kontrastmittel-verstärkter MRT sichtbar macht. In der dazu durchgeführten prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die MRT-Kriterien für eine entzündliche Aktivität im Myokard als Verlaufsparemeter verwendet werden können.

Unter Verwendung vergleichbarer Techniken konnte die entzündliche Mitbeteiligung des Myokards bei der Sarkoidose mittels MRT dargestellt werden.

Schließlich konnte nachgewiesen werden, dass potenziell kardiotoxische Substanzen frühzeitig zu erkennbaren funktionellen Störungen und Veränderungen der Gewebetextur führen, deren Ausmaß prognostisch relevant ist.

5 Zusammenfassung

Der kardialen Magnetresonanztomographie kommt in der Diagnostik myokardialer Erkrankungen eine herausragende Rolle zu, die in der Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Messungen und in den Möglichkeiten begründet ist, Gewebeveränderungen mit hoher Sensitivität und guter Spezifität nachzuweisen. Das Spektrum der einsetzbaren Techniken bietet eine Reihe von Möglichkeiten zur in-vivo-Darstellung sowohl der Morphologie und Funktion des Herzens als auch ihrer zugrunde liegenden Pathologie.

In den dargestellten wissenschaftlichen Arbeiten wurden neue Ansätze und Techniken entwickelt zu folgenden Fragestellungen:

- Anwendbarkeit der ³¹P-MR-Spektroskopie zur Darstellung einer Gewebeischämie
- Reproduzierbarkeit der MRT in der Messung linksventrikulärer Parameter zu Masse und Volumina bei dilatativer Kardiomyopathie
- Eignung 2-dimensionaler MRT-Messmethoden zur Messung der linksventrikulären Parameter zu Masse und Volumina
- Quantifizierung stenosierter Flächen mittels MRT bei hypertrophischer Kardiomyopathie und bei Aortenklappenstenose
- Darstellung der entzündlichen Aktivität im Herzmuskel bei Myokarditis
- Darstellung der entzündlichen Veränderungen bei kardialer Sarkoidose
- Frühzeitige Darstellung des toxischen Myokardschadens nach Anthrazyklin-Therapie .

Der Wert der MRT wurde in experimentellen und klinischen Studien im Vergleich zu etablierten Verfahren geprüft.

Die Ergebnisse haben gezeigt, dass sich die physikalischen Möglichkeiten in klinisch anwendbare Untersuchungsprotokolle umsetzen lassen und bereits jetzt in der klinischen Routine eingesetzt werden können.

Das Potenzial dieser Technik ist derzeit noch nicht vollständig genutzt, und die dargestellten Ergebnisse lassen bereits weitere Ansätze erkennen.

Schwerpunkte künftiger wissenschaftlicher Untersuchungen zu diesem Thema werden sein:

- die Erarbeitung neuer Techniken mit nativem Gewebekontrast,
- die klinische Anwendung etablierter Ansätze in prospektiven Studien,
- die verstärkte Nutzung der MRT zur Untersuchung von Therapie-Effekten

die Entwicklung weiterer geeigneter Protokolle für die Routine-Diagnostik und Prüfung ihrer klinischen Einsetzbarkeit im Rahmen einer kosteneffektiven Diagnostik.

Literatur

- [1] Leatherbury, L.; Chandra, R. S.; Shapiro, S. R. und Perry, L. W. (1988): Value of endomyocardial biopsy in infants, children and adolescents with dilated or hypertrophic cardiomyopathy and myocarditis, J-Am-Coll-Cardiol (Band 12), Nr. 6, Seite 1547-54.
- [2] Kasper, E. K.; Agema, W. R.; Hutchins, G. M.; Deckers, J. W.; Hare, J. M. und Baughman, K. L. (1994): The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients [see comments], J-Am-Coll-Cardiol (Band 23), Nr. 3, Seite 586-90.
- [3] McKenna, W. J.; Thiene, G.; Nava, A.; Fontaliran, F.; Blomstrom Lundqvist, C.; Fontaine, G. und Camerini, F. (1994): Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology, Br-Heart-J (Band 71), Nr. 3, Seite 215-8.
- [4] Corrado, D.; Basso, C.; Thiene, G.; McKenna, W. J.; Davies, M. J.; Fontaliran, F.; Nava, A.; Silvestri, F.; Blomstrom Lundqvist, C.; Wlodarska, E. K.; Fontaine, G. und Camerini, F. (1997): Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study, J-Am-Coll-Cardiol (Band 30), Nr. 6, Seite 1512-20.
- [5] Fontaliran, F.; Arkwright, S.; Vilde, F. und Fontaine, G. (1998): [Arrhythmogenic right ventricular dysplasia and cardiomyopathy. Clinical and anatomic-pathologic aspects, nosologic approach], Arch Anat Cytol Pathol (Band 46), Nr. 3, Seite 171-7.
- [6] Kawai, Chuichi (1999): From Myocarditis to Cardiomyopathy: Mechanisms of Inflammation and Cell Death : Learning From the Past for the Future, Circulation (Band 99), Nr. 8, Seite 1091-1100. URL: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/99/8/1091>
- [7] Swain, S. M. (1998): Adult multicenter trials using dexrazoxane to protect against cardiac toxicity, Semin Oncol (Band 25), Nr. 4 Suppl 10, Seite 43-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9768823>
- [8] Gaudin, P. B.; Hruban, R. H.; Beschorner, W. E.; Kasper, E. K.; Olson, J. L.; Baughman, K. L. und Hutchins, G. M. (1993): Myocarditis associated with doxorubicin cardiotoxicity, Am J Clin Pathol (Band 100), Nr. 2, Seite 158-63. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8356947>
- [9] Patz, S. (1986): Basic physics of nuclear magnetic resonance, Cardiovasc Intervent Radiol (Band 8), Nr. 5-6, Seite 225-37. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=3084086>
- [10] Gottdiener, J. S.; Livengood, S. V.; Meyer, P. S. und Chase, G. A. (1995): Should echocardiography be performed to assess effects of antihypertensive therapy? Test-retest reliability of echocardiography for measurement of left ventricular mass and function, J-Am-Coll-Cardiol (Band 25), Nr. 2, Seite 424-30.
- [11] Kupferwasser, I.; Mohr Kahaly, S.; Stahr, P.; Rupprecht, H. J.; Nixdorff, U.; Fenster, M.; Voigtlander, T.; Erbel, R. und Meyer, J. (1997): Transthoracic three-dimensional echocardiographic

- volumetry of distorted left ventricles using rotational scanning, J-Am-Soc-Echocardiogr (Band 10), Nr. 8, Seite 840-52.
- [12] Chuang, M. L.; Hibberd, M. G.; Salton, C. J.; Beaudin, R. A.; Riley, M. F.; Parker, R. A.; Douglas, P. S. und Manning, W. J. (2000): Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction: assessment by two- and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging, J Am Coll Cardiol (Band 35), Nr. 2, Seite 477-84.
 - [13] Lieback E, Hardouin I, Meyer R, Bellach J ,Hetzer R (1996): Clinical value of echocardiographic tissue characterization in the diagnosis of myocarditis, Eur Heart J (Band 17), Seite 135-142.
 - [14] Jacobus, W. E.; Taylor, G. J. th; Hollis, D. P. und Nunnally, R. L. (1977): Phosphorus nuclear magnetic resonance of perfused working rat hearts, Nature (Band 265), Nr. 5596, Seite 756-8.
URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=16217>
 - [15] Neubauer, S. (2000): Cardiac magnetic resonance spectroscopy: potential clinical applications, Herz (Band 25), Nr. 4, Seite 452-60. URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10948781>
 - [16] Auffermann, W.; Wichter, T.; Breithardt, G.; Joachimsen, K. und Peters, P. E. (1993): Arrhythmogenic right ventricular disease: MR imaging vs angiography, AJR-Am-J-Roentgenol (Band 161), Nr. 3, Seite 549-55.
 - [17] Blake, L. M.; Scheinman, M. M. und Higgins, C. B. (1994): MR features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia, AJR-Am-J-Roentgenol (Band 162), Nr. 4, Seite 809-12.
 - [18] Kim, R. J.; Wu, E.; Rafael, A.; Chen, E. L.; Parker, M. A.; Simonetti, O.; Klocke, F. J.; Bonow, R. O. und Judd, R. M. (2000): The Use of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging to Identify Reversible Myocardial Dysfunction, N Engl J Med (Band 343), Nr. 20, Seite 1445-1453. URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=0011078769>
 - [19] Simonetti, O. P.; Finn, J. P.; White, R. D.; Laub, G. und Henry, D. A. (1996): "Black blood" T2-weighted inversion-recovery MR imaging of the heart, Radiology (Band 199), Nr. 1, Seite 49-57.
 - [20] Friedrich, M. G.; Strohm, O.; Schulz Menger, J.; Marciniak, H.; Luft, F. C. und Dietz, R. (1999): Noninvasive diagnosis of acute myocarditis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging - response to the author, Circulation (Band 99), Seite 459-460 (letter).
 - [21] Ogawa, S.; Lee, T. M.; Kay, A. R. und Tank, D. W. (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation, Proc-Natl-Acad-Sci-U-S-A (Band 87), Nr. 24, Seite 9868-72.
 - [22] Plein, S.; Bloomer, T. N.; Ridgway, J. P.; Jones, T. R.; Bainbridge, G. J. und Sivananthan, M. U. (2001): Steady-state free precession magnetic resonance imaging of the heart: comparison with segmented k-space gradient-echo imaging, J Magn Reson Imaging (Band 14), Nr. 3, Seite 230-6.
URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11536399>

- [23] Brasch, R. C.; Weinmann, H. J. und Wesbey, G. E. (1984): Contrast-enhanced NMR imaging: animal studies using gadolinium-DTPA complex, AJR-Am-J-Roentgenol (Band 142), Nr. 3, Seite 625-30 *LHM: This title is not owned by this library ISSN: 0361-803X.
- [24] Shellock, F. G.; Schaefer, D. J.; Grundfest, W. und Crues, J. V. (1986): Thermal effects of high-field (1.5 tesla) magnetic resonance imaging of the spine. Clinical experience above a specific absorption rate of 0.4 W/kg, Acta Radiol Suppl (Band 369), Seite 514-6. URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=2980544>
- [25] Weikl, A.; Moshage, W.; Hentschel, D.; Schittenhelm, R. und Bachmann, K. (1989): [ECG changes caused by the effect of static magnetic fields of nuclear magnetic resonance tomography using magnets with a field power of 0.5 to 4.0 Telsa], Z Kardiol (Band 78), Nr. 9, Seite 578-86. URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=2815912>
- [26] Achenbach, S.; Moshage, W.; Diem, B.; Bieberle, T.; Schibgilla, V. und Bachmann, K. (1997): Effects of magnetic resonance imaging on cardiac pacemakers and electrodes, Am Heart J (Band 134), Nr. 3, Seite 467-73. URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9327704>
- [27] Friedrich, M.G.; Strohm, O.; D., Kivelitz; Gross, W.; Wagner, A.; Schulz-Menger, J.; Liu, X.; Hamm, B. und Dietz, R. (1999): Behaviour of implantable coronary stents during magnetic resonance imaging, Int J Cardiovasc Int (Band 2), Nr. 4, Seite 217-222.
- [28] Hug, J.; Nagel, E.; Bornstedt, A.; Schnackenburg, B.; Oswald, H. und Fleck, E. (2000): Coronary arterial stents: safety and artifacts during MR imaging, Radiology (Band 216), Nr. 3, Seite 781-7. URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10966711>
<http://radiology.rsnajnl.org/cgi/content/full/216/3/781>
<http://radiology.rsnajnl.org/cgi/content/abstract/216/3/781>
- [29] Francis, J. M. und Pennell, D. J. (2000): Treatment of claustrophobia for cardiovascular magnetic resonance: use and effectiveness of mild sedation, J Cardiovasc Magn Reson (Band 2), Nr. 2, Seite 139-41. URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11545130>
- [30] Friedrich MG; Schulz-Menger J; Lankes W; Poetsch T und R., Dietz (2001): The safety of cardiovascular magnetic resonance - a single-center experience in more than 2500 cases., J Am Coll Cardiol (Band (abstract, in press)).
- [31] Pruessmann, K. P.; Weiger, M.; Scheidegger, M. B. und Boesiger, P. (1999): SENSE: sensitivity encoding for fast MRI, Magn Reson Med (Band 42), Nr. 5, Seite 952-62. URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10542355>
- [32] Friedrich, M.; Weikl, A.; Sauter, R.; Reinhardt, E. R. und Bachmann, K. (1991): [Localized 31 phosphorus NMR spectroscopy of the human heart-- development of a measuring method and initial clinical application], Z Kardiol (Band 80), Nr. 4, Seite 266-71. URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=1862667>

- [33] Osterziel, K. J.; Strohm, O.; Schuler, J.; Friedrich, M.; Hanlein, D.; Willenbrock, R.; Anker, S. D.; Poole Wilson, P. A.; Ranke, M. B. und Dietz, R. (1998): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of human recombinant growth hormone in patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy, *Lancet* (Band 351), Nr. 9111, Seite 1233-7.
- [34] Friedrich, M. G.; Strohm, O.; Osterziel, K. J. und Dietz, R. (1998): Growth hormone therapy in dilated cardiomyopathy monitored with MRI, *Magma* (Band 6), Nr. 2-3, Seite 152-4.
- [35] Benjelloun, H.; Cranney, G. B.; Kirk, K. A.; Blackwell, G. G.; Lotan, C. S. und Pohost, G. M. (1991): Interstudy reproducibility of biplane cine nuclear magnetic resonance measurements of left ventricular function, *Am-J-Cardiol* (Band 67), Nr. 16, Seite 1413-20.
- [36] Friedrich MG; Schulz-Menger J; Strohm O; Dick AJ und R., Dietz (2000): The diagnostic impact of 2D- versus 3D left ventricular volumetry by MRI in patients with suspected heart failure, *MAGMA* (Band 11), Seite 16-19.
- [37] Strohm, O.; Schulz-Menger, J.; Pilz, B.; Osterziel, K. J.; Dietz, R. und Friedrich, M. G. (2001): Measurement of left ventricular dimensions and function in patients with dilated cardiomyopathy, *J Magn Reson Imaging* (Band 13), Nr. 3, Seite 367-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11241808>
- [38] Bottini, P. B.; Carr, A. A.; Prisant, L. M.; Flickinger, F. W.; Allison, J. D. und Gottdiener, J. S. (1995): Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient, *Am-J-Hypertens* (Band 8), Nr. 3, Seite 221-8.
- [39] Missouris, C. G.; Forbat, S. M.; Singer, D. R.; Markandu, N. D.; Underwood, R. und MacGregor, G. A. (1996): Echocardiography overestimates left ventricular mass: a comparative study with magnetic resonance imaging in patients with hypertension, *J-Hypertens* (Band 14), Nr. 8, Seite 1005-10.
- [40] Posma, J. L.; Blanksma, P. K.; van der Wall, E. E.; Hamer, H. P.; Mooyaart, E. L. und Lie, K. I. (1996): Assessment of quantitative hypertrophy scores in hypertrophic cardiomyopathy: magnetic resonance imaging versus echocardiography, *Am-Heart-J* (Band 132), Nr. 5, Seite 1020-7.
- [41] Pons Llado, G.; Carreras, F.; Borrás, X.; Palmer, J.; Llauger, J. und Bayes de Luna, A. (1997): Comparison of morphologic assessment of hypertrophic cardiomyopathy by magnetic resonance versus echocardiographic imaging, *Am-J-Cardiol* (Band 79), Nr. 12, Seite 1651-6.
- [42] Soler, R.; Rodriguez, E.; Rodriguez, J. A.; Perez, M. L. und Penas, M. (1997): Magnetic resonance imaging of apical hypertrophic cardiomyopathy, *J-Thorac-Imaging* (Band 12), Nr. 3, Seite 221-5.
- [43] Pongratz, G.; Friedrich, M.; Unverdorben, M.; Kunkel, B. und Bachmann, K. (1991): Hypertrophic obstructive cardiomyopathy as a manifestation of a cardiocutaneous syndrome (Noonan syndrome), *Klin-Wochenschr* (Band 69), Nr. 20, Seite 932-6.
- [44] Strohm, O.; Schulz-Menger, J.; Hanlein, D.; Dietz, R. und Friedrich, M. G. (2001): Magnetic resonance planimetry of the vena contracta as a new approach to assessment of stenotic heart valves: An in vitro study, *J Magn Reson Imaging* (Band 14), Nr. 1, Seite 31-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11436211>

- [45] Friedrich MG; Schulz-Menger J; Poetsch T; Pilz B; Uhlich F und R, Dietz (2002): Quantification of valvular aortic stenosis by magnetic resonance imaging, Am Heart J (Band 144), Seite 329-334.
- [46] Schulz-Menger, J.; Strohm, O.; Waigand, J.; Uhlich, F.; Dietz, R. und Friedrich, M. G. (2000): The value of magnetic resonance imaging of the left ventricular outflow tract in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after septal artery embolization, Circulation (Band 101), Nr. 15, Seite 1764-6. URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=0010769274>
<http://www.circulationaha.org/cgi/content/full/101/15/1764>
<http://www.circulationaha.org/cgi/content/abstract/101/15/1764>
- [47] Friedrich, M.G.; Strohm, O.; Schulz-Menger, J.; Thierfelder, L. und Dietz, R. (1998): Evidence for a low specificity of right ventricular morphological changes related to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy as assessed by magnetic resonance imaging, Circulation (Band 98), Nr. 17, I, Seite 857(abstract).
- [48] Friedrich, M.G. (2000): Magnetic Resonance in Cardiomyopathies, J Cardiovasc Magn Res (Band 2), Nr. 1, Seite 67-82.
- [49] Abelmann, WH (1966): Myocarditis, N Engl J Med (Band 275), Nr. 17, Seite 944-5.
- [50] Woodruff, JF (1980): Viral myocarditis. A review, Am J Pathol (Band 101), Nr. 2, Seite 425-84.
- [51] Drory, Y.; Turetz, Y.; Hiss, Y.; Lev, B.; Fisman, E. Z.; Pines, A. und Kramer, M. R. (1991): Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age, Am-J-Cardiol (Band 68), Nr. 13, Seite 1388-92.
- [52] Gagliardi MG, Bevilacqua, M, di Renzi P, Picardo S, Passariello R, Marcelletti C. (1991): Usefulness of Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis of Acute Myocarditis in Infants and Children, and Comparison with Endomyocardial Biopsy, Am J Card (Band 68), Seite 1089-91.
- [53] Friedrich, M. G.; Strohm, O.; Schulz-Menger, J.; Marciniak, H.; Luft, F. C. und Dietz, R. (1998): Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis, Circulation (Band 97), Nr. 18, Seite 1802-9. URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9603535>
- [54] Wagner A; Schulz-Menger J; Dietz R und MG., Friedrich Longterm follow-up of patients with acute myocarditis by magnetic resonance imaging, MAGMA (Band in press.).
- [55] Schulz-Menger, J.; Strohm, O.; Dietz, R. und Friedrich, M. G. (2000): Visualization of cardiac involvement in patients with systemic sarcoidosis applying contrast-enhanced magnetic resonance imaging, Magma (Band 11), Nr. 1-2, Seite 82-3. URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11186999>
- [56] Wassmuth, R.; Lentzsch, S.; Erdbruegger, U.; Schulz-Menger, J.; Doerken, B.; Dietz, R. und Friedrich, M. G. (2001): Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging-a pilot study, Am Heart J (Band 141), Nr. 6, Seite 1007-13. URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=11376317>
<http://www.mosby.com/scripts/om.dll/serve?action=searchDB&searchDBfor=art&artType=abs&id=a115436&target=>

Danksagung

Folgenden Menschen bin ich für Ihre Mitwirkung an dieser Arbeit dankbar:

Meinem leider zu früh verstorbenen Doktorvater Dr. Andreas Weikl bin ich sehr dankbar, dass er mir noch während meines Studiums den Zugang zur kardialen MRT ermöglicht hat. Nur durch sein Zutrauen hatte ich die Möglichkeit, mit dieser faszinierenden Technik zu arbeiten. Seine vertrauensvolle Zuneigung war die Basis für die ersten Schritte dieses Weges.

Herrn Professor Dr. Rainer Dietz möchte ich danken für sein Vertrauen, seine Kraft, seine fachliche und insbesondere seine menschliche Größe. Ich habe von ihm mehr als von irgendjemand anderen über das Wesen, den Inhalt und die praktische Anwendung der experimentellen und klinischen Kardiologie gelernt. Er hat durch sehr großen persönlichen Einsatz die MRT in seinem Umfeld etabliert und entscheidend dazu beigetragen, Ideen und Konzepte in die wissenschaftliche Ergebnisse umsetzen, die dieser Arbeit zugrunde liegen.

Herrn Professor Dr. Friedrich C. Luft bin ich für viele klare und hilfreiche Diskussionen und seine Unterstützung bei der Erstellung der Veröffentlichungen dankbar. Er ist ein einzigartiger Wissenschaftler.

Frau Dr. Jeanette Schulz-Menger bin ich dankbar für ihren herausragenden Einsatz für die Arbeitsgruppe kardiale MR der Franz-Volhard-Klinik und für ihre Unterstützung in der Gestaltung der wissenschaftlichen Arbeiten. Ohne diese Hilfe wären viele der Ergebnisse nicht möglich gewesen.

Den jetzigen und früheren Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe bin ich für die Unterstützung und den gemeinsamen Spaß an der Forschung dankbar. Das gilt insbesondere für Dr. Oliver Strohm, Daniel Messroghli, Dr. Thomas Poetsch, Dr. Uta Erdbrügger, Dr. Anja Wagner und Dr. Ralf Waßmuth.

Herrn Dr. Heiner Kolem bin ich für seine Geduld dankbar, mit der er mir während der gemeinsam durchgeführten Experimente im Entwicklungszentrum der Fa. Siemens viele physikalische Grundlagen der MRT erklärt hat.

Insbesondere möchte ich mich aber bei meiner lieben Frau Silke bedanken. Sie hat mich als unersetzlicher Partner in vielen entscheidenden oder schwierigen Phasen stetig, geduldig, verständnisvoll und konkret unterstützt. Ohne sie an meiner Seite wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Meinen Kindern bin ich Dank schuldig für ihre Geduld, mit der sie den oft notwendigen Verzicht auf gemeinsame Zeit ertragen haben. Die Zeit für meine Familie ist das Wertvollste, das ich für die schöne Forschungstätigkeit opfere. Ich hoffe, meinen Kindern damit ein Beispiel für die Freude am Menschen und am Lernen zu geben und dadurch den großen Verlust an gemeinsamer Zeit zum Teil zu ersetzen.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, dass sie mir mit Liebe und Geduld geholfen haben, die schulische Basis für eine Forschungstätigkeit zu schaffen. Ihre beständige und fraglose Zuneigung waren die Basis für die Zuversicht, durch die klinische Forschung erst möglich wird.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

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

Datum

Unterschrift