

Aus dem Institut für Röntgendiagnostik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. D. Hahn

**Die Wertigkeit der  $^1\text{H}$ - und  $^{31}\text{P}$ - Spektroskopie bei Rotatorenmanschettenrupturen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg  
vorgelegt von  
**Christian Andreas Hümmer**  
aus Braunschweig

Würzburg, November 2004

Referent: Professor Dr. med. D. Hahn  
Koreferent: Professor Dr. med. F. Gohlke  
Dekan: Professor Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 19. April 2005

Der Promovend ist Arzt.

Meinen Eltern  
in Dankbarkeit  
gewidmet.

## Inhaltsverzeichnis

		Seite
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Material und Methodik</b>	<b>3</b>
2.1	Patientengut	3
2.2	Untersuchungsverfahren	3
2.2.1	Bildmorphologie	3
2.2.2	2D-CSI-Sequenz	4
2.2.2.1	Durchführung und Bearbeitung	4
2.2.3	2D-SPLASH-Sequenz und Phantomuntersuchungen	6
2.2.3.1	Durchführung und Bearbeitung	6
2.2.4	Belly-Rate des M. supraspinatus	10
2.2.4.1	Durchführung und Bearbeitung	10
2.2.5	Querschnittsmessung im Verhältnis des M. supraspinatus zur Fossa supraspinata, Occupation-Ratio und das Tangentenzeichen	11
2.2.5.1	Durchführung und Bearbeitung	11
2.2.6	<sup>31</sup> P-MR-Spektroskopie	13
2.2.6.1	Patientengut, Methode, Bearbeitung und Auswertung	13
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>15</b>
3.1	Ergebnisse der Phantomuntersuchungen	15
3.2	Ergebnisse der Probandenstudien	16

3.3	Ergebnisse der Patientenstudien	17
3.3.1	2D-SPLASH und 2D-CSI im Vergleich	17
3.3.2	Zusammenhang zwischen der intramuskulären Verfettung (2D-SPLASH) und der Rupturgröße	18
3.3.3	Belly-Rate und Occupation-Ratio	19
3.3.4	2D-SPLASH Methode, Occupation-Ratio, Belly- Rate und das Tangentenzeichen des Patientenkollektivs	19
3.4	Ergebnisse der $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopie	24
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>27</b>
4.1	Patientengut	27
4.2	Die Atrophie der Rotatorenmanschette - Wertigkeit und Quantifizierung	27
4.2.1	Bedeutung und Bestimmung der fettigen Infiltration	29
4.2.2	Determinanten der Muskelatrophie und der fettigen Infiltration	33
4.3	Phosphorspektroskopie	36
4.3.1	Grundlagen	36
4.3.2	Durchführung, Bearbeitung und Ergebnisse im Vergleich	37
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>40</b>
<b>6.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>42</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>43</b>

## 1. Einleitung

Der häufigste Grund für Schmerzen und Funktionseinschränkungen der Schulter sind Rotatorenmanschettenrupturen. Ursächlich dafür können sowohl traumatische Ereignisse als auch degenerative Sehnenveränderungen sein. Es kann dabei sowohl zu kompletten als auch partiellen Rotatorenmanschettenrupturen kommen. Therapie der Wahl bei Beschwerden und bestehendem Funktionsanspruch ist die operative Rekonstruktion der Rotatorenmanschette.

In verschiedenen Veröffentlichungen [24, 28, 69, 73] wird die Bedeutung der Atrophie der Rotatorenmanschette als ein starker Prädiktor [67] für den Outcome nach Rotatorenmanschettenrekonstruktionen belegt. Zahlreiche Arbeiten [3, 28, 30, 67] zeigen, dass nach einer Rotatorenmanschettenruptur eine Atrophie vor allem des M. supraspinatus und des M. infraspinatus eintritt, wobei die Atrophie der Rotatorenmanschettenmuskulatur zwei unterschiedliche Aspekte beinhaltet: einerseits die Reduktion der Muskelmasse und andererseits die fettige Infiltration des Muskels. Inwieweit die beiden Teilaspekte der Degeneration einander bedingen, ist nach heutigem Erkenntnisstand noch nicht hinreichend geklärt.

Die bisherige Graduierung der intramuskulären Fettgewebseinlagerung ( fettige Infiltration) der Rotatorenmanschettenmuskulatur basiert auf einer der CT-Klassifikation nach Goutallier [28] analogen, subjektiven und semiquantitativen Einteilung [53, 74].

Ziel dieser Arbeit war es, eine neue Methode zur exakten Quantifizierung der fettigen Infiltration der Rotatorenmanschette zu etablieren und sie mit den Parametern der Quer- und Längsschnittreduktion (Occupation-Ratio [69, 74], Belly-Rate [53] und dem Tangentenzeichen [76]) zu korrelieren.

Die  $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopie ist die einzige nichtinvasive Methode zur Beurteilung des Energiestoffwechsels der Muskulatur in-vivo. Die Wertigkeit der  $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopie ist bereits bei mitochondrialen, kongenitalen und inflammatorischen oder neuropathischen Myopathien [18, 68] belegt.

Arbeiten zum Energiestoffwechsel der Rotatorenmanschette liegen bisher nicht vor.

Das Ziel vorliegender Arbeit war es zu prüfen, ob es im Rahmen von Rotatoren-manschettenrupturen zu einer relevanten Veränderung des Energiestoffwechsels kommt.

## 2. Material und Methodik

### 2.1 Patientengut

In einem Zeitraum von 32 Monaten (Januar 1999 bis September 2001) wurden 20 Patienten (weiblich/männlich: 7/13, Durchschnittsalter  $57,5 \pm 6,2$  Jahre), die unter einem subakromialen Schmerzsyndrom der Schulter litten, vor der operativen Rekonstruktion der Rotatorenmanschette einer MR-Untersuchung (1,5 T MR Tomograph, Siemens Vision Pro, Siemens AG Erlangen) unterzogen. Die durchschnittliche Dauer der Symptome des Patientenkollektivs betrug 15 Monate. Die Tabelle 2.1 gibt eine Übersicht über das untersuchte Kollektiv wieder.

Tab. 2.1.: Die Rupturgrößen wurden in 4 Gruppen eingeteilt.

	<b>Rupturgröße</b>	<b>Patientenanzahl</b>
<b>1</b>	Partialruptur	4
<b>2</b>	bis 2 cm	5
<b>3</b>	2-5 cm	5
<b>4</b>	> 5 cm (Massenruptur)	6

Die durchschnittliche Anamnesedauer betrug in der Gruppe der Patienten mit Partiailläsionen  $10 \pm 4$  Monate, in der Gruppe mit kompletten Rupturen bis 2 cm  $15 \pm 11$  Monate, in der Gruppe der Rupturen zwischen 2-5 cm  $12 \pm 7,2$  Monate und in der Gruppe mit Massenrupturen über 5 cm  $30 \pm 13$  Monate.

### 2.2 Untersuchungsverfahren

#### 2.2.1 Bildmorphologie

Die MR-Untersuchung umfasste die morphologische Darstellung der Rotatorenmanschette, eine 2D-Protonen-CSI-Sequenz und eine 2D-SPLASH-Sequenz. In der Tabelle 2.2 sind die Messparameter der bildmorphologischen

Darstellung der T<sub>1</sub>-gewichteten SE Sequenz und der T<sub>2</sub>-gewichteten TIRM Sequenz aufgeführt.

Tab. 2.2: MR-Untersuchungsprotokoll

<b>Sequenz</b>	<b>T1 SE</b>	<b>T2 TIRM</b>
<b>TR/TE/TI (ms)</b>	570/20	9164/60/150
<b>Orientierung</b>	axial, parakoronal, parasagittal	parasagittal
<b>FOV (mm)</b>	200-200	200-200
<b>Matrix</b>	256/512	256
<b>Schichtdicke (mm)</b>	4 bis 6	4 bis 6

Der Patient wurde auf dem Rücken gelagert, wobei sich der zu untersuchende Arm mit der Oberflächenspule (flex-small, Siemens AG Erlangen) in der Neutral-0-Stellung befand.

### 2.2.2 2D-CSI-Sequenz

#### 2.2.2.1 Durchführung und Bearbeitung

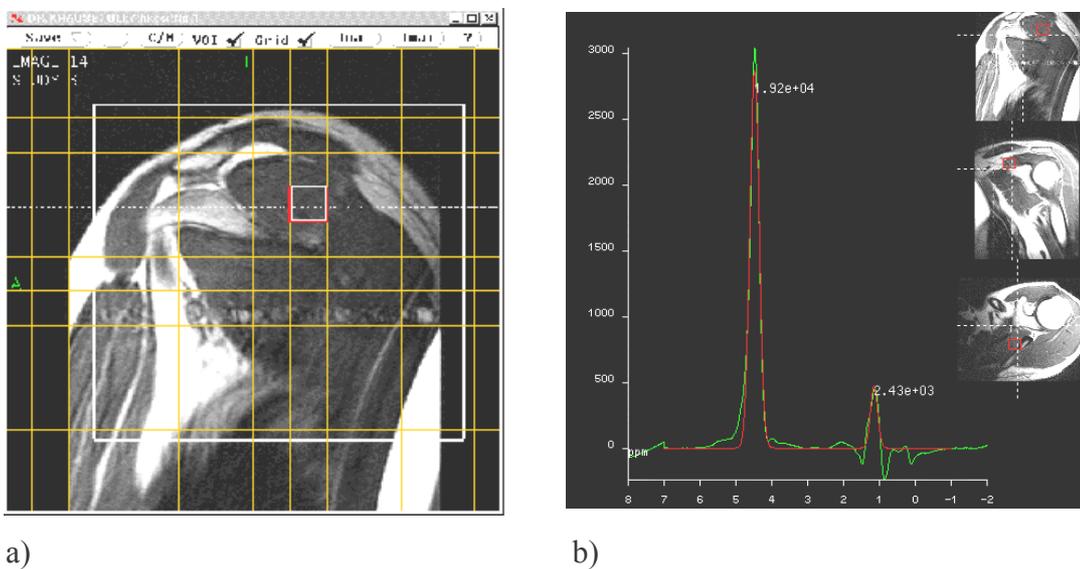
Die 2D-CSI-Sequenz zur Bestimmung der Fett- /Wasserrelation wurde in sagittal angulierter Schichtführung vorgenommen. Tab. 2.3 gibt die verwendeten Messparameter wieder.

Tab. 2.3: Messparameter der 2D-CSI-Sequenz

<b>Sequenz</b>	<b>2D-CSI-Sequenz (STEAM)</b>
<b>TR/TE (ms)</b>	1500/20
<b>Orientierung</b>	sagittal
<b>FOV (mm)</b>	240x240
<b>Matrix</b>	16x16
<b>Voxelgröße (cm)</b>	1x1x1
<b>Schichtdicke (mm)</b>	10

Die zu untersuchenden Voxel (Voxelgröße: 1x1x1 cm) wurden mit Hilfe der Feinanpassung (grid-shift) in den M. supraspinatus, den M. infraspinatus, den M. subscapularis und den M. teres minor positioniert, wobei darauf geachtet wurde, dass Kontaminationen durch perimuskuläres Fett vermieden wurden (siehe Abb. 2.1). Die Darstellungen in allen drei Schichtebenen (coronal, parasagittal und transversal) dienten zur exakten Positionierung des Voxels.

**Abb. 2.1:** Zeigt die Lokalisation a) und das angefittete Spektrum b) eines im SSP platzierten Voxels.



Die Quantifizierung der lokalisierten Signale aus dem Quader erfolgte in der Zeit-Domäne mit Hilfe des Programms AMARES [71]. Die graphische Computerdarstellung erstellte das „Magnetic Resonance User Interface“ (MRUI). Vor jeder Auswertung wurden anhand des „prior knowledge“ die Spektrumsintervalle, in denen sich die Spektren bewegen sollten, der einzelnen zu erwartenden Peaks bestimmt und festgelegt. Um die Messwerte der Peaks für die einzelnen Metaboliten genauer einzugrenzen, wurden Startwerte für Amplitude und Halbwertsbreite festgelegt. Es wurden nur die Linien für Wasser und Fett angefittet.

### 2.2.3 2D-SPLASH-Sequenz und Phantomuntersuchungen

#### 2.2.3.1 Durchführung und Bearbeitung

Die SPLASH ist eine durch Haase et al. [32] 1987 vorgestellte spektroskopische Methode, die jedoch nur in einer räumlichen Dimension mit Hilfe des Lesegradienten und einer spektralen Dimension über die Möglichkeit der Änderung der Echozeit kodiert ist. Mit dem Ziel, eine weitere räumliche Dimension zu kodieren, wurde ein Phasenkodiergradient in die SPLASH-Sequenz eingefügt.

Die Messzeit betrug bei der gegebenen Repetitionszeit von 60 ms und einer Matrix von  $256^2$  unter 5 min.. Sie konnte mit Hilfe der Verkleinerung des FOV in Phasenkodierrichtung in den in-vivo Untersuchungen weiter auf ca. 3 min verkürzt werden. Eine isotrope Auflösung von 1,17 mm in der Schichtebene wurde bei einem FOV von 30 cm x 30 cm bzw. 30 cm x 18,75 cm erreicht, wobei die Schichtdicke 1 cm betrug. Eine schrittweise Erhöhung der Echozeit von 5,0 ms auf 50,0 ms in 2,5 ms Schritten wurde durch Einfügen eines Zeitintervalls zwischen Anregung und Datenaufnahme durchgeführt (Phantomuntersuchungen). Die Parameter wie Stärke der Gradienten, Schichtprofil oder Aufnahmebandbreite wurden beibehalten. Die spektrale Breite betrug 6,25 ppm mit einer spektralen Auflösung von 0,33 ppm. Der Anregungswinkel für die Phantomuntersuchungen betrug  $5^\circ$  und in den in-vivo Untersuchungen zur Verbesserung des Signal/Rausch-Verhältnisses von Fett  $30^\circ$ , wobei der Ernstwinkel für Fett ( $T_1 = 260$  ms) bei  $37^\circ$  für die Repetitionszeit von 60 ms liegt.

#### Bearbeitung und Auswertung:

Für die Bearbeitung und Auswertung der Daten wurden die Bilder auf eine externe Workstation (SUN Sparc Station 20, Sun Microsystem GmbH, Kirchheim-Heimstetten) transferiert. Die quantitative Auswertung der Spektren wurde mit dem Auswertungsprogramm IDL (Interactiv Data Language, CRESCO GmbH, Gilching) vorgenommen. Dazu wurden in den Probandenuntersuchungen anatomisch angepasste ROIs in den M. teres major und in den M. deltoideus, in den Patientenuntersuchungen in den M. supraspinatus, M. infraspinatus, M.

subscapularis, M. teres minor, M. teres major und in den M. deltoideus eingezeichnet. In diesen Bildausschnitten bestimmte man pixelweise den  $B_0$ -Offset und veränderte die FIDs jedes Pixels um diesen Offset. Anschließend wurden die veränderten FIDs zu einem Summen-FID des gesamten Bildausschnittes aufaddiert. Die quantitative Auswertung der gewonnenen Signale erfolgte in der Zeit-Domäne mit Hilfe des Auswertungsprogramms AMARES, wobei nur die Linien für die Wasserresonanz und die Methylenresonanz angefittet wurden.

#### Phantommessungen:

Zur Validierung der Linearität der Bestimmung des Verhältnisses zweier Resonanzlinien diente ein Phantom mit Wasser/Azeton-Lösungen nach Köstler et al. 2002 [41]. Azeton wurde verwendet, weil es einerseits mit der Resonanzlinie bei 2,05 ppm nur eine Protonenresonanz besitzt (Hesse, Williams 1979 [33, 74]) und somit dem Fett sehr ähnlich ist, und andererseits weil es sich in Wasser über den gesamten Mischungsbereich homogen verteilt. Dem Wasser wurde zur Verkürzung der Relaxationszeit 0,5 ml Gd-DTPA (Magnevist, Schering AG, Berlin) pro Liter Wasser beigemischt.

Die Lösungen mit unterschiedlichen Volumenprozenten (siehe Tabelle 2.4) an Wasser und Azeton wurden mit der 2D-SPLASH-Sequenz untersucht. Spektroskopisch wurde der Wasser- bzw. Azetongehalt jeweils in einem großen ROI (Fläche 11,3-14,1 cm<sup>2</sup>) und vier kleinen ROIs (Fläche 3,8-6,5 cm<sup>2</sup>) in jedem der Probengefäße bestimmt. Die Kalibrierung des Phantomexperiments wurde mit Hilfe des Verhältnisses der Signalintensitäten von Wasser und Fett in dem ROI der Lösung (50% Wasser / 50% Azeton) vorgenommen.

Tab. 2.4:

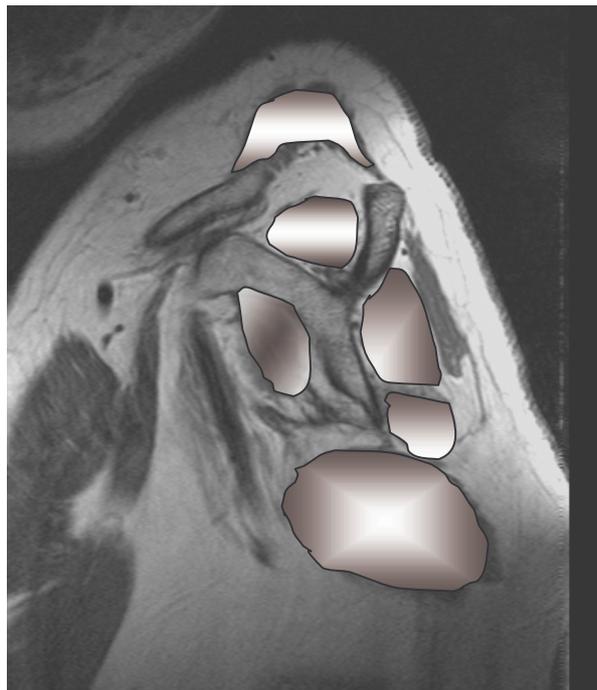
<b>Nummer</b>	<b>Vol. % d. Wassers</b>	<b>Vol. % d. Azetons</b>
1	100	0
2	90	10
3	75	25
4	50	50
5	25	75
6	10	90

Das Verhältnis der Signalintensitäten des fettfreien Muskelgewebes und des subkutanen Fettgewebes eines gesunden Probanden (männlich, 37 Jahre) wurde zur Kalibrierung der in-vivo Versuche bestimmt.

Insgesamt wurden 12 weitere Probanden (10 männlich / 2 weiblich, mit einem Altersdurchschnitt von  $58 \pm 7$  Jahren) und 20 Patienten mit Hilfe der 2D-SPLASH-Sequenz untersucht.

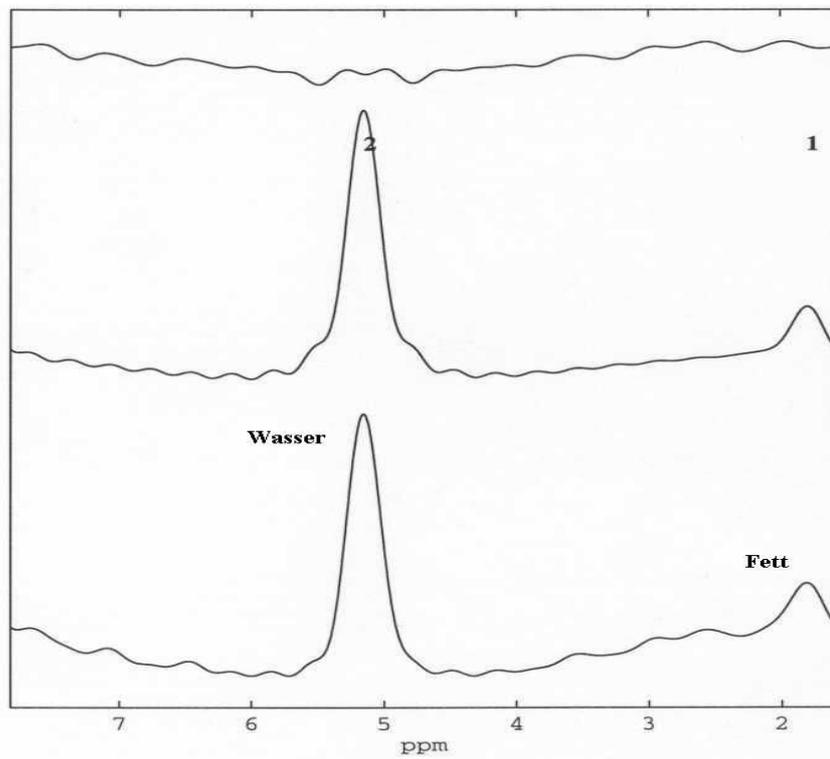
Die ROIs sind manuell in die vier Muskeln der Rotatorenmanschette und zusätzlich in den M. teres major sowie den M. deltoideus eingezeichnet und das Fett/Wasser-Verhältnis mit Hilfe der AMARES-Auswertung bestimmt worden (siehe Abbildung 2.2).

Abb. 2.2: Einzeichnen der Region of interest (ROI)



Die folgende Abbildung (2.3) zeigt ein Spektrum einer 2D-SPLASH-Untersuchung, ausgewertet mit AMARES (Quantifizierung in der Zeitdomäne), bei der der Fettanteil des M. supraspinatus 11% (Volumenprozent) beträgt.

Abb. 2.3: 2D-SPLASH-Sequenz Auswertung einer ROI im M. supraspinatus eines Patienten



Ordinate : Signalintensität (keine Einheit)

Abszisse : ppm (parts per minute; chemische Verschiebung)

oberste Linie : Rauschanteil des Spektrums

mittlere Linie : AMARES-Fit

unterste Linie : gemessenes Spektrum

Peak 1: Fett

Peak 2: Wasser

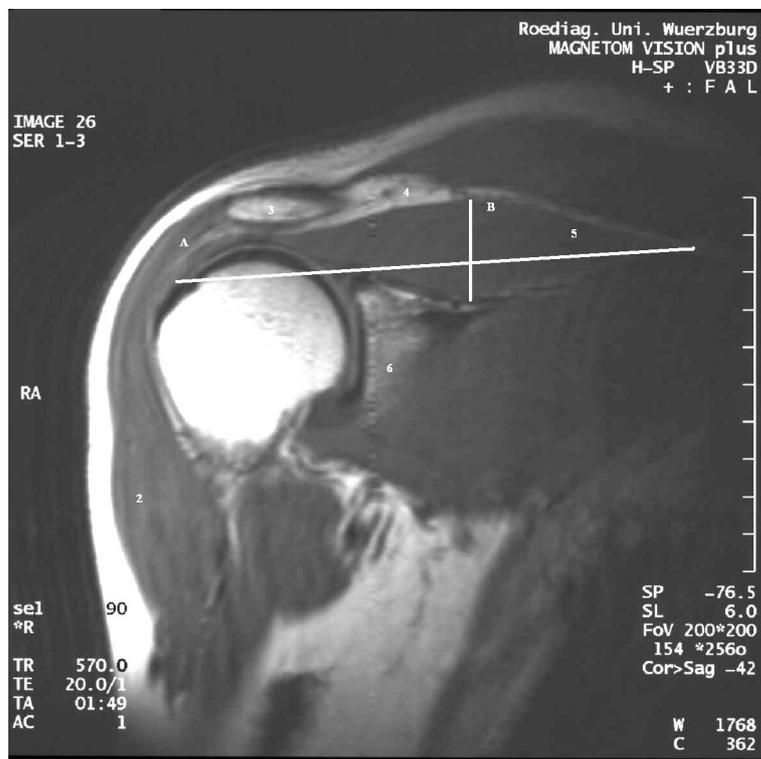
## 2.2.4 Belly-Rate des M. supraspinatus

### 2.2.4.1 Durchführung und Bearbeitung

Anhand der T<sub>1</sub>- gewichteten coronalen Bilder wurde nach der Methode von Nakagaki et al. 1994 [53] die Belly-Rate des M. supraspinatus bestimmt. Dazu hat man in einer repräsentativen coronalen Schicht die maximale Länge vom Ursprung bis zum Ansatz des M. supraspinatus an dem Tuberculum majus und den maximalen Durchmesser des Muskelbauches verwendet (siehe Abbildung 2.4). Die Berechnung des Verhältnisses zwischen dem Durchmesser und der Länge des Muskels wurde wie folgt vorgenommen.

$$\text{Belly - Rate} = \frac{\text{Durchmesser des M. supraspinatus (Gerade B)}}{\text{Länge des M. supraspinatus (Gerade A)}}$$

Abb. 2.4 : max. Längs- und Querdurchmesser des M. supraspinatus



Legende :

A : Gerade vom Ursprung bis zum Ansatz des M. supraspinatus

B : Querdurchmesser des M. supraspinatus

1 : Humeruskopf

2 : M. deltoideus

3: Acromion

4: Clavicula

5: M. supraspinatus

6: Glenoid

### 2.2.5 Querschnittsmessung im Verhältnis des M. supraspinatus zur Fossa supraspinata, Occupation-Ratio und das Tangentenzeichen

#### 2.2.5.1 Durchführung und Bearbeitung

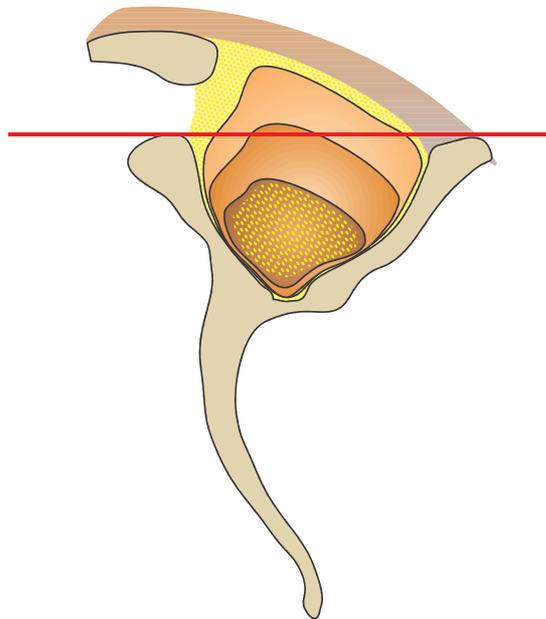
Die Bestimmung des Größenverhältnisses der Querschnittsfläche zwischen dem M. supraspinatus zur Fossa supraspinata (Occupation-Ratio) wurde nach der Methode von Thomazeau et al. 1996 [69] und Zanetti et al. 1998 [74] durchgeführt. Es wurden die jeweiligen Flächen in einer parasagittalen Schicht, die parallel zur glenoidalen Gelenkfläche und durch dem Processus coracoideus lateral der Incisura scapulae (Y-View) verläuft, bestimmt. Dabei hat man die Konturen der knöchernen Fossa und des Muskelquerschnitts manuell nachgezeichnet und die Fläche mit Hilfe einer implementierten Software (Softwareversion VA 21) bestimmt (siehe Abb. 2.5, S. 12). Die Occupation-Ratio wurde wie folgt berechnet.

$$\text{Occupation-Ratio} = \frac{\text{Fläche des M. supraspinatus}}{\text{Fläche der F. supraspinata}}$$

Das Tangentenzeichen (siehe Abb. 2.5) wurde bei allen Patienten nach der Methode von Zanetti et al. 1998 [74] bestimmt. Dazu ist eine Tangente auf einer parasagittalen Schicht von der Oberkante der Spina scapulae zur Oberkante des Processus

coracoideus gezeichnet worden (siehe Abb. 2.5 Y-View). Das Tangentenzeichen galt als positiv im Sinne einer Atrophie, sobald der Querschnitt des M. supraspinatus unterhalb der eingezeichneten Tangente lag und sie nicht überragte.

Abb.2.5: Y-View zur Bestimmung der Occupation-Ratio und des Tangentenzeichens



## 2.2.6 $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopie

### 2.2.6.1 Patientengut, Methode, Bearbeitung und Auswertung

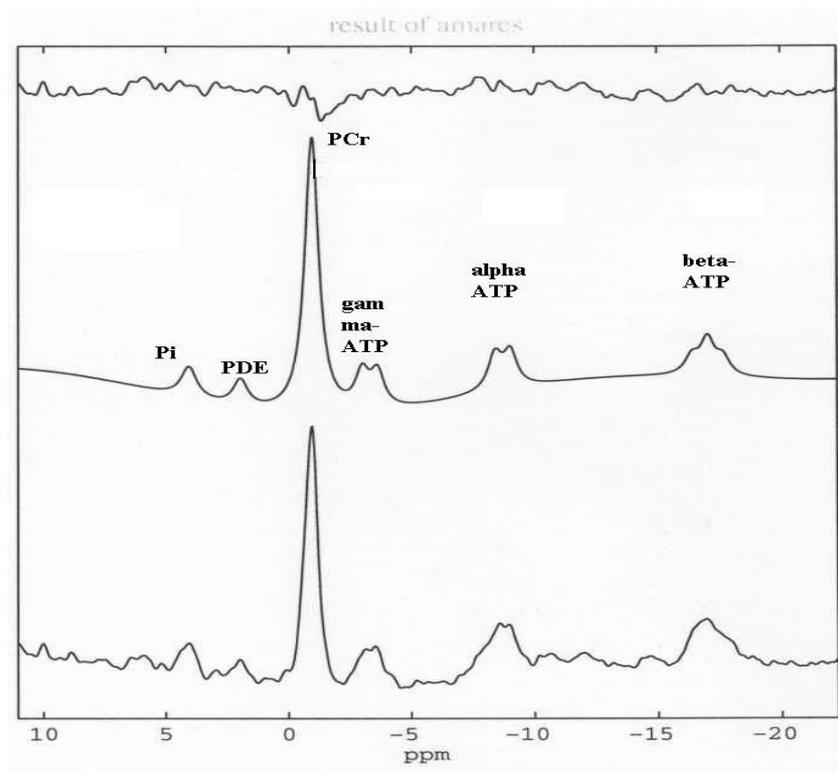
9 Patienten (männlich/weiblich: 8/1 mit einem Durchschnittsalter von  $57,6 \pm 5,2$  Jahre) mit einem intraoperativ bestätigten Supraspinatussehnendefekt von  $> 2$  cm und 5 schultergesunden Probanden (männlich/weiblich: 1/4 mit einem Durchschnittsalter von  $25,6 \pm 9,2$  Jahren) unterzogen sich der  $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopieuntersuchung an einem 1,5 T-MR-System Magnetom Vision (Siemens, Erlangen). Dazu wurden die Patienten und Probanden in Rückenlage mit zentrischer Position der Fossa supraspinata auf einer doppelresonanten Phosphoroberflächenspule (Siemens Medizintechnik, Erlangen) gelagert.

Zur anatomischen Orientierung dienten Protonenbilder (2D-Turbo-Flash Sequenz) in sagittaler, transversaler und coronaler Schichtführung mit einem FOV von  $400 \times 400$  mm und 20 benachbarten 5 mm Schichten mit 4 Mittelungen.

Anhand der sagittalen Schichten konnte die Ebene mit dem größten Querdurchmesser des M. supraspinatus in der Fossa supraspinata ermittelt werden. Die Homogenisierung des Untersuchungsfeldes wurde mit Hilfe eines automatischen phasensensitiven Map-Shim-Programms durchgeführt.

Der anschließend akquirierte  $^{31}\text{P}$ -2D-CSI Datensatz bestand aus  $16 \times 16$  phasenkodierten Schritten bei einem FOV von  $500 \times 500$  mm und einer Schichtdicke von 40 mm. Die Messzeit betrug bei einem TR von 323 ms und 12 Mittelungen 16:32 min. Die gewonnenen Daten wurden wie bei der Auswertung der SPLASH-Daten anschließend zur Auswertung auf eine externe Workstation (SUN Sparc Station 20, Sun Microsystems GmbH, Kirchheim-Heimstetten; Auswerteprogramm in IDL = Interactiv Data Language CREASO GmbH, Gilching) transferiert.

Die Flächenintegrale und das PCr/ATP-Verhältnis in den eingezeichneten Voxeln erfolgte mit Hilfe des Auswertungsprogrammes AMARES (Vanhamme 1997 [71]). Die Abb. 2.6 (S. 14) zeigt die spektrale Auswertung des M. supraspinatus eines Patienten.

Abb. 2.6:  $^{31}\text{P}$ -Spektrum eines Patienten

oberste Linie: Rauschanteil des Spektrums

mittlere Linie: AMARES-Fit

untere Linie: gemessenes Spektrum

Ordinate: Signalintensität

Abszisse: ppm (parts per minute; chemische Verschiebung der einzelnen Peaks)

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse der Phantomuntersuchungen

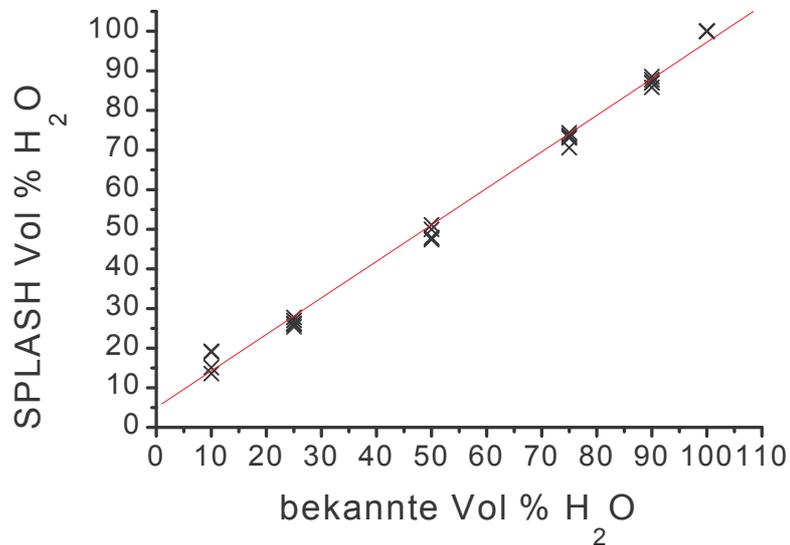
Die gemessenen Signalintensitäten sind das Produkt aus Protonendichte und einem Schwächungsfaktor, der durch die Sättigung bei endlicher Repetitionszeit gegeben ist.

Um bei den Phantomuntersuchungen eine Umrechnung von MR-Signalintensitäten zu Volumenprozenten zu ermöglichen, ist eine Bestimmung dieses Produktes notwendig. Die Kalibrierung (siehe 2.2.3) erfolgte mit Hilfe des gemessenen Spektrums einer Lösung mit gleichen Anteilen von Wasser und Azeton (jeweils 50%). Dabei wurde ein Verhältnis der Signalintensitäten von Wasser und Azeton zu 1,42 bestimmt.

Die Werte, die mit der 2D-SPLASH-MR-Spektroskopie gewonnen wurden, korrelieren mit den tatsächlich abgefüllten Volumenprozenten hochsignifikant (Korrelationskoeffizient  $r = 0,997$ , hochsignifikant  $p < 0,0001$ ) [52]. Der Messfehler betrug 3,5% und der Varianzkoeffizient als Maß für die Variabilität bei Mehrfachbestimmungen 2,10%.

Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 3.1 (S. 16) dargestellt.

Abb. 3.1 : In verschiedenen Azeton/Wasser-Lösungen wurde der Wasseranteil in Volumenprozent mit der 2D-SPLASH bestimmt.



### 3.2 Ergebnisse der Probandenstudien

Bei insgesamt 12 schultergesunden Probanden wurde mittels der 2D-SPLASH Methode der Fettanteil der Muskeln der Rotatorenmanschette sowie der des M. teres major und der des M. deltoideus quantifiziert. Es ergab sich hinsichtlich des Fettanteils kein Unterschied zwischen den Muskeln. Der Mittelwert des Fettanteils der genannten Muskeln betrug  $0,015 \pm 0,02$ .

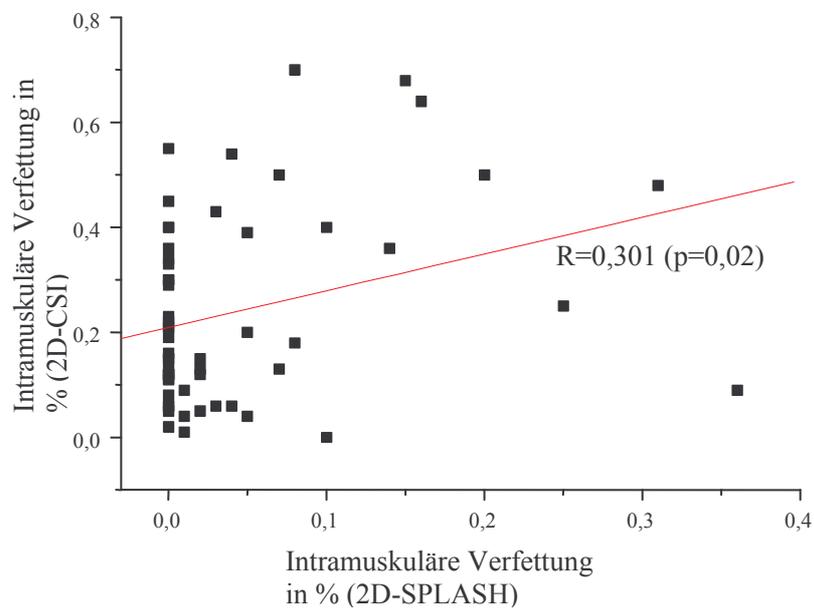
Der Mittelwert der Belly-Rate betrug  $0,215 \pm 0,019$  und der der Occupation-Rate  $0,62 \pm 0,055$ .

### 3.3 Ergebnisse der Patientenstudien

#### 3.3.1 2D-SPLASH und 2D-CSI im Vergleich

Die 2D-SPLASH Methode zur quantitativen Bestimmung des Fettgehaltes des M. teres minor/major und des M. deltoideus aller Patienten ermittelte einen mittleren Fettgehalt von  $0,024 \pm 0,011$ . Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ergaben sich nicht. Vergleicht man die quantifizierten Fettanteile der oben genannten Muskeln miteinander, so zeigt Abb. 3.2, dass einerseits die 2D-CSI Methode deutlich höhere Verfettungsgrade als die 2D-SPLASH Methode ermittelt hat, und andererseits die beiden Methoden nicht miteinander korrelieren ( $R=0,301$ ;  $p=0,02$ ).

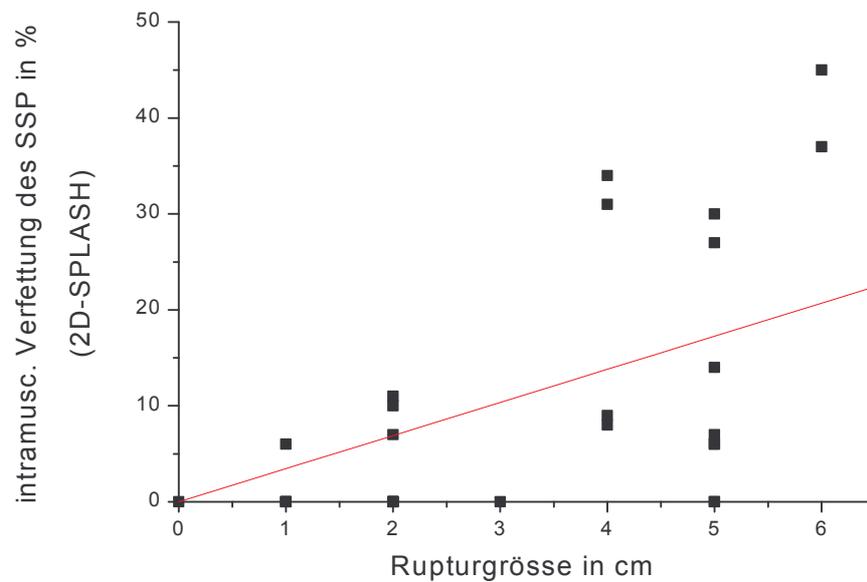
Abb. 3.2: Korrelation des intramuskulären Fettgehalts zwischen der 2D-CSI Methode und der 2D-SPLASH-Sequenz



### 3.3.2 Zusammenhang zwischen der intramuskulären Verfettung (2D-SPLASH) und der Rupturgröße

In der folgenden Abbildung (Abb. 3.3) ist der Zusammenhang zwischen dem Verfettungsgrad des M. supraspinatus (bestimmt mit der 2D-SPLASH Methode) und der Rupturgröße dargestellt. Es zeigt sich eine mäßige Korrelation zwischen der fettigen Infiltration und der Rupturgröße ( $R = 0,48$ ;  $p=0,06$ ).

Abb. 3.3: Korrelation (Spearman-Rank) zwischen der Verfettung (bestimmt mit der 2D-SPLASH Methode) und der Rupturgröße



### 3.3.3 Belly-Rate und Occupation-Ratio

Der Mittelwert der Belly-Rate des gesamten Patientenkollektivs ( $0,19 \pm 0,037$ ) unterschied sich nicht signifikant von dem des Normalkollektivs ( $p = 0,126$ , T-Test für unverbundene Stichproben). Jedoch ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Patienten und dem Normalkollektiv bezüglich der Occupation-Ratio ( $p < 0,001$ ; T-Test für unverbundene Stichproben).

### 3.3.4 2D-SPLASH Methode, Occupation-Ratio, Belly-Rate und das Tangenzzeichen des Patientenkollektivs

In der folgenden Tabelle 3.1 sind die Ergebnisse der intramuskulären Verfettung des M. supraspinatus (bestimmt mit der 2D-SPLASH Methode) und der Atrophie (Occupation-Ratio, Belly-Rate und Tangenzzeichen) zusammengefasst.

**Tab. 3.1:** Vergleich des Verfettungsgrades (2D-SPLASH), der Occupation-Ratio, der Belly-Rate und des Tangenzzeichens.

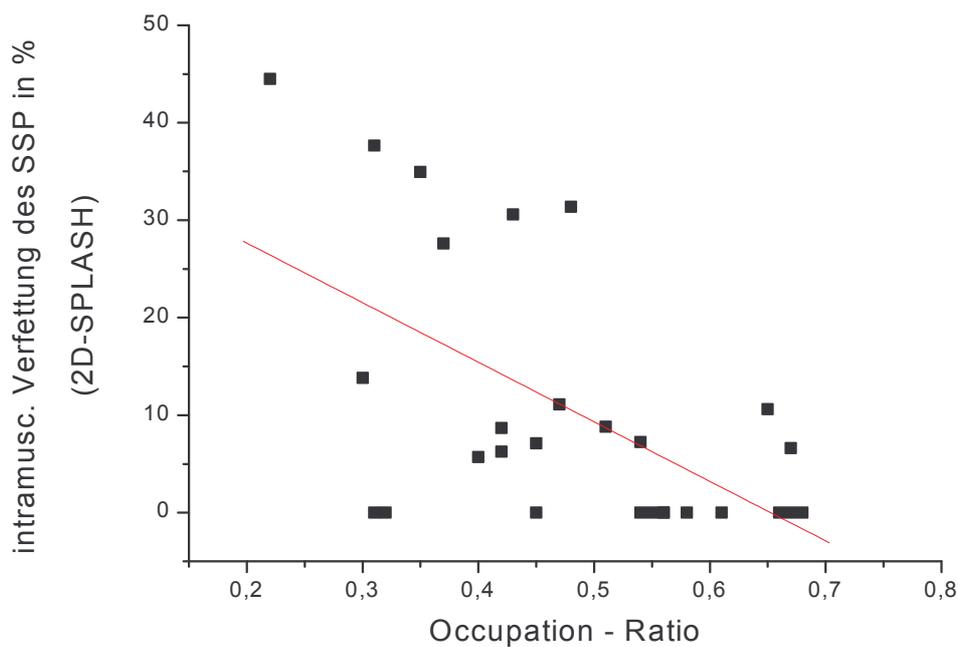
	n	Fettanteil SSP in %	Occupation Ratio	Belly Rate	pos. Tang. (%)
<b>Partialruptur</b>	<b>4</b>	$1,25 \pm 2,5$	$0,56 \pm 0,06$	$0,21 \pm 0,04$	0
<b>bis 2 cm</b>	<b>5</b>	$12 \pm 2,5$	$0,5 \pm 0,05$	$0,18 \pm 0,03$	25
<b>2-5 cm</b>	<b>5</b>	$14 \pm 6,5$	$0,42 \pm 0,09$	$0,18 \pm 0,05$	60
<b>&gt; 5 cm</b>	<b>6</b>	$20 \pm 19$	$0,35 \pm 0,09$	$0,16 \pm 0,05$	75
<b>Kruskall-Wallis H-Test (&lt; 0,05)</b>		0,05	0,027	0,228	
<b>Spearman Rank (&lt; 0,05)</b>		< 0,05	< 0,05		

Zwischen den einzelnen Kollektiven ergaben sich signifikante Unterschiede ( $p = 0,027$  bzw.  $0,05$ ) bezogen auf die Occupation-Ratio und den Fettanteil (2D-SPLASH), nicht jedoch hinsichtlich der Belly-Rate.

Die Occupation-Ratio und auch die intramuskuläre Verfettung korrelieren signifikant (Spearman-Rank) mit dem Ausmaß der Rotatorenmanschettenruptur. Die Korrelation zwischen der Häufigkeit des Auftretens eines pos. Tangenzzeichens und dem Rupturausmaß war ebenfalls signifikant.

Der mittels der 2D-SPLASH Methode gemessene Verfettungsgrad des M. supraspinatus korrelierte allerdings nur mäßig mit der Occupation-Ratio ( $R = -0,76$ ;  $p = 0,08$ ; Bravais/Pearson, siehe Abb.3.4).

Abb. 3.4: Intramuskuläre Verfettung im Vergleich zur Occupation-Ratio als Parameter der Atrophie



Bei dem Vergleich des intramuskulären Fettgehaltes des M. infraspinatus mit dem des M. subscapularis ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen (siehe Tab. 3.2, S. 21).

Tab. 3.2: Vergleich der fettigen Infiltration von M. infraspinatus und M. subscapularis

	n	Fettanteil ISP (%)	Fettanteil SSC (%)
<b>Partialruptur</b>	<b>4</b>	3,0 ± 3	1,5 ± 1,7
<b>bis 2 cm</b>	<b>5</b>	4,1 ± 3,2	2,6 ± 3,7
<b>2-5 cm</b>	<b>5</b>	6,0 ± 8,2	3,7 ± 0,8
<b>&gt; 5 cm</b>	<b>6</b>	12,3 ± 17,4	6,0 ± 12,4
<b>Kruskall-Wallis H-Test</b>		0,42	0,76

Abb. 3.5 (siehe unten): T<sub>1</sub>-gewichtete SE-Sequenz in anguliert coronaler Schichtführung. 47-jähriger Patient mit einer Massenruptur der Rotatorenmanschette bei 20-monatiger Anamnesedauer. Es besteht keine Konkordanz von Atrophie (Occupation-Ratio und Belly-Rate) und intramuskulärer Verfettung. Es liegt eine gering erniedrigte Belly-Rate mit 0,19 (Normalkollektiv 0,21 ± 0,019) vor. Die Occupation-Ratio ist wohl bedingt durch die Muskelretraktion deutlich erniedrigt. Die intramuskuläre Verfettung bestimmt sich mit nur 8%.

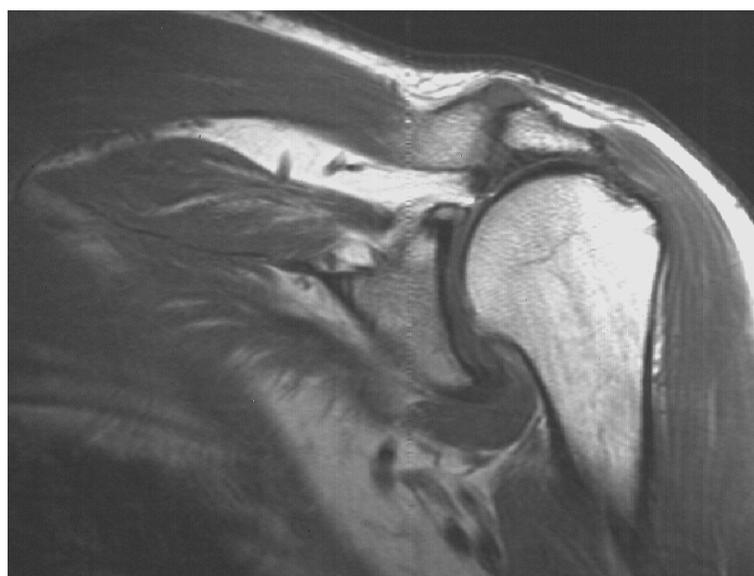


Abb. 3.6: T<sub>1</sub>-gewichtete SE-Sequenz in anguliert paracoronaler und sagittaler Schichtführung. Ein 48-jähriger Patient bei Z. n. operativer Rekonstruktion einer traumatischen SSP- und ISP-Ruptur. Es zeigt sich eine breite Re-Ruptur (Pfeile) und Retraktion der Sehne des M. supraspinatus (linker Pfeil). Die Belly-Rate stellt sich erniedrigt mit 0,16 dar, das Tangenzienzeichen ist positiv und die Occupation-Ratio liegt bei 0,45. SSP-Fettgehalt = 6%, ISP-Fettgehalt = 4%, SSC-Fettgehalt = 0%.

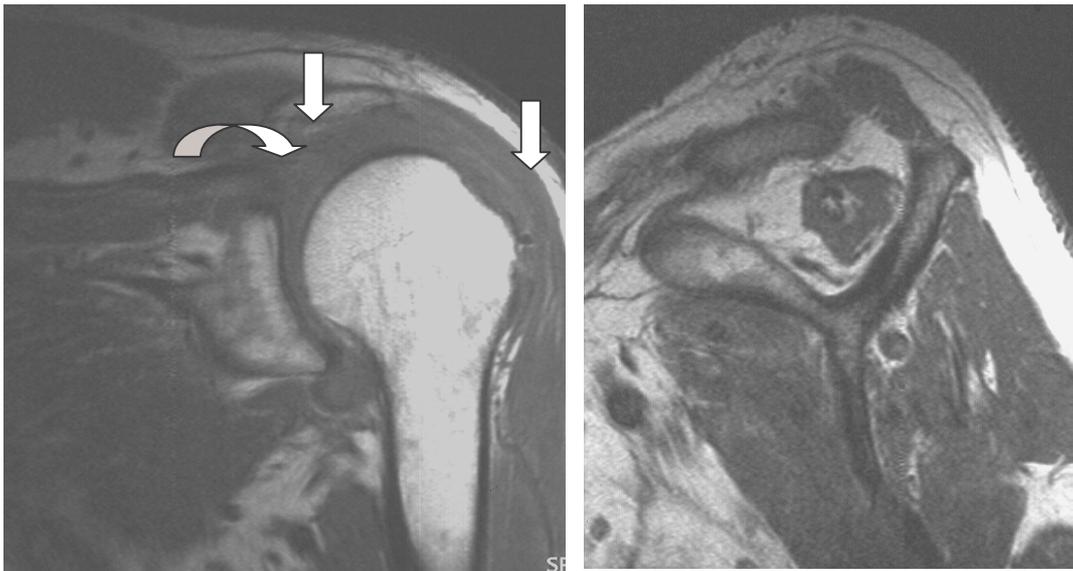


Abb. 3.7: SSP- und ISP-Ruptur eines 70-jährigen Patienten bei einer Anamnesedauer von 3 Jahren. Ausgeprägte Muskelatrophie des SSP (Occupation-Ratio von 0,2) und ISP. Der intramuskuläre Fettgehalt des SSP liegt bei nur 19%. Der ISP zeigt keine Verfettung.

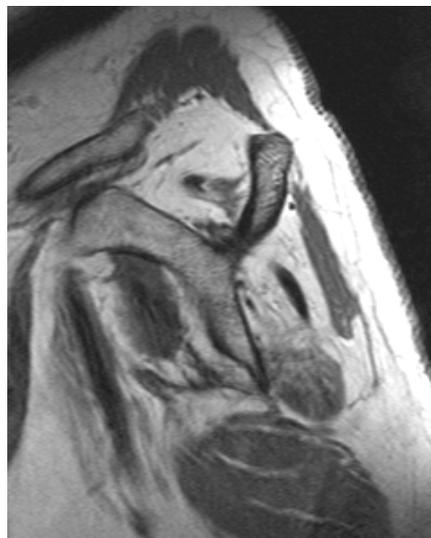
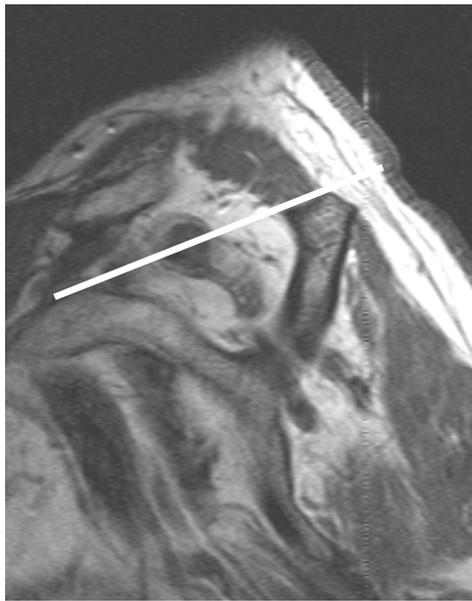


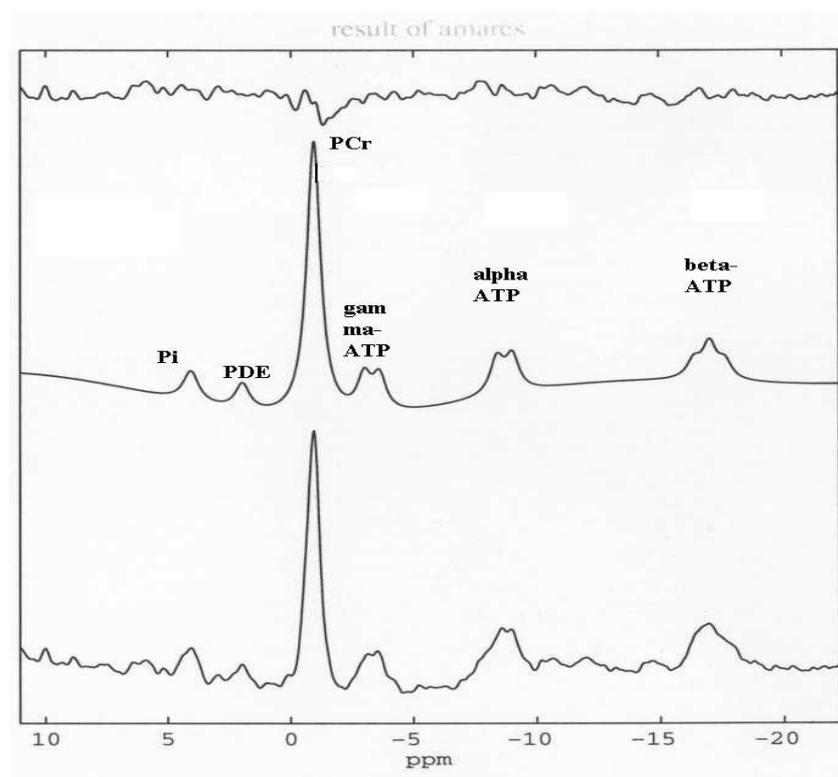
Abb. 3.8: Bei dem 63-jährigen Patient mit einer Massenruptur (SSP, ISP und SSC) besteht trotz einer ausgeprägten Muskelatrophie (Occupation-Ratio 0,22, Belly-Rate 0,14) ein negatives Tangenzenzeichen. Der SSP ist mit 44% stark intramuskulär verfettet. Der ISP zeigt hingegen nur eine Verfettung von 7%.



### 3.4 Ergebnisse der $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopie

Die Abbildung 3.9 zeigt beispielhaft die Spektren eines Patienten mit guter Diskrimination des PCr, der  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ - Peaks, sowie der Peaks des anorganischen Phosphats ( $\text{P}_i$ ) und des Phosphodiesters.

Abb. 3.9:  $^{31}\text{P}$ -Spektren eines 60-jährigen Patienten mit einer Massenruptur der Rotatorenmanschette und 12-monatiger Anamnesedauer.



oberste Linie: Rauschanteil des Spektrums

mittlere Linie: AMARES-Fit

untere Linie : gemessenes Spektrum

Ordinate : Signalintensität

Abszisse : ppm (parts per minute; chemische Verschiebung der einzelnen Peaks)

Die Tabelle 3.3 fasst die Ergebnisse der  $^{31}\text{P}$ -Spektroskopie der Probanden und der Patientengruppen zusammen. Es zeigt sich lediglich eine Tendenz einer Erniedrigung der PCr/ATP-Verhältnisse in den Patientengruppen, aber keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Tab. 3.3: PCr/ATP-Verhältnis der Patienten mit > 2 cm großen Rotatorenmanschettendefekten im Vergleich zu einem Probandenkollektiv

	<b>Probanden</b>	<b>Patienten</b>
<b>PCr/ATP</b>	4,4 ± 0,41	4,15 ± 0,46
<b>Mann-Whitney-U-Test signifikant mit p&lt;0,05</b>	0,24	

Die Abbildungen 3.10 a) und b) (S. 26) zeigen die Spektren eines 57-jährigen Patienten (a) mit einer operativ gesicherten Ruptur von 4 cm und eines schultergesunden Probanden (b).

Dieses Beispiel zeigt ein niedrigeres PCr/ATP-Verhältnis im Vergleich zum gesunden Probanden. Vergleicht man aber die Patientengruppen, so ist der Unterschied nicht signifikant.

Abb. 3.10 a):  $^{31}\text{P}$ -Spektrum einer 4 cm breiten Ruptur des SSP/ISP (PCr/ATP = 3,56)

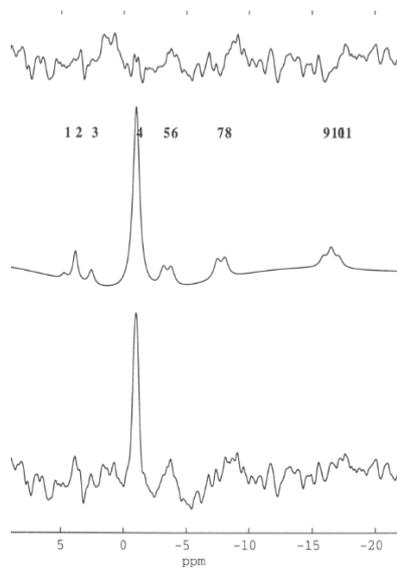
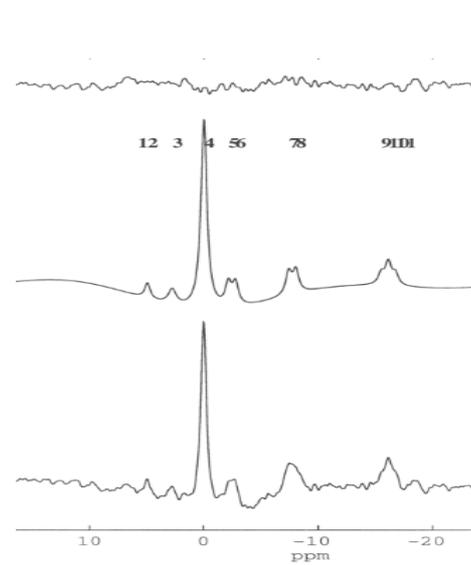


Abb. 3.10 b):  $^{31}\text{P}$ -Spektrum eines gesunden Probanden (PCr/ATP = 4,28)



oberste Linie: Rauschanteil des Spektrums

mittlere Linie: AMARES-Fit

untere Linie : gemessenes Spektrum

Ordinate : Signalintensität

Abszisse : ppm (parts per minute; chemische Verschiebung der einzelnen Peaks)

## 4. Diskussion

### 4.1 Patientengut

Die Auswahl des Patientenguts und der schultergesunden Probanden in dieser Studie entspricht im wesentlichen der anderer Arbeiten [29, 53-55, 69, 76]. Die durchschnittliche Anamnesedauer der Patienten liegt bei 15 Monaten. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Patienten der vorliegenden Arbeit tendenziell eher größere Rotatorenmanschettenrupturen vorweisen, als sie in der Bevölkerung durchschnittlich auftreten.

### 4.2 Die Atrophie der Rotatorenmanschette - Wertigkeit und Quantifizierung

In mehreren Studien von Thomazeau [69], Goutallier [28], Gerber [24] und Walch [29] ist die Wertigkeit der Muskelatrophie bei Rotatorenmanschettendefekten für das spätere postoperative Resultat bei Rekonstruktionen belegt worden. Im Mittelpunkt dieser Arbeiten stand die Re-Rupturrate.

In der Studie von Goutallier et al. 1994 [28] wird angegeben, dass bei 15 von 16 Patienten (insgesamt 74 primär versorgte Rotatorenmanschettenrekonstruktionen), die eine Re-Ruptur postoperativ erlitten, eine Verfettung des SSP bzw. des ISP nachgewiesen werden konnte. Meist entstehen diese Verfettungen binnen weniger Wochen nach dem traumatischen Ereignis [4]. Die Ergebnisse der Untersuchungen ergaben eine Re-Rupturrate von 50 % (Goutallier [28]) bei Patienten mit fettiger Infiltration von SSP und ISP.

Im Mittelpunkt der Muskelatrophie stehen zwei Aspekte. Dazu gehört einerseits die fettige Infiltration der Muskulatur und andererseits die Atrophie im Sinne einer Reduktion der Muskelmasse. Bjorkheim [8] konnte in einer tierexperimentellen Arbeit zeigen, dass binnen 6 Monaten nach Durchtrennung der Sehnen der Rotatorenmanschette sich die Muskelatrophie zu einem Maximum entwickelt hatte. Thomazeau et al. 1996 [69] etablierte eine Methode zur quantitativen Bestimmung

des Muskelvolumens, die Occupation-Ratio. Sie gibt das Verhältnis des Muskelquerdurchmessers des M. supraspinatus im Vergleich zur anatomischen Größe der Fossa supraspinata an.

Thomazeau [69] bestimmte den Quotienten anhand einer parallel zur Cavitas glenoidalis gelegenen, parasagittalen Ebene. Die Untersuchungen zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen einer asymptomatischen Kontrollgruppe, einem Kollektiv mit einem subakromialen Schmerzsyndrom ohne Nachweis einer Rotatorenmanschettenruptur sowie Patienten mit operativ nachgewiesenen Rupturen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es bei diesem Verfahren zu einer Fehlbestimmung der Querschnittsmessung durch eine Retraktion des muskulotendinösen Übergangs kommt.

In einer Arbeit von Nakagaki et al. [53] konnte anhand von 76 Leichenschultern gezeigt werden, dass mit Hilfe der van Gieson-Methode [9] der Längsdurchmesser die Bindegewebs- und Fetteinlagerung deutlicher darstellt als der Querdurchmesser (Bezugsgröße bei der Occupation-Ratio). Deshalb etablierte Nakagaki et al. 1996 [55] die Belly-Rate, die auf einer Messung des Längsdurchmessers basiert. Diese Methode konnte sich im europäischen Schrifttum nicht durchsetzen.

Die Arbeit von Fuchs [21] zeigte eine signifikante Korrelation ( $R=0,96$ ) zwischen der Verfettung und der Atrophie der Muskeln der Rotatorenmanschette. Betrachtet man isoliert die Reduktion des Längsdurchmessers als Parameter der Atrophie, so konnten unsere Ergebnisse im Unterschied zur Arbeit von Nakagaki [53] keine signifikanten Unterschiede zeigen.

Limitation der Messmethode der Belly-Rate ist eine asymmetrische Atrophie des M. supraspinatus, die zu einer Fehlbestimmung der Belly-Rate führen kann [76].

Zanetti [76] entwickelte einen einfacheren Ansatz zur Bestimmung der Atrophie des M. supraspinatus, das sog. Tangentenzeichen. Es gilt als positiv, wenn der Muskelbauch des SSP unterhalb der Tangente zwischen Processus coracoideus und Spina scapulae liegt.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines positiven Tangentenzeichens und der Rupturgröße gibt, Einzelfälle jedoch belegen, dass auch bei Massenrupturen

mit offensichtlicher Muskelatrophie das Tangenzzeichen negativ sein kann (siehe Abb. 3.8).

#### 4.2.1 Bedeutung und Bestimmung der fettigen Infiltration

Der zweite Aspekt der Muskelatrophie (im engeren Sinne) ist die fettige Infiltration des Muskels. Bisher wurde die Graduierung der Muskelverfettung semiquantitativ mittels einer computertomographisch-morphologischen Einteilung nach Goutallier et al 1994 [28] vorgenommen, wie sie der Tabelle 4.1 zu entnehmen ist.

Tab. 4.1: Gradeinteilung nach Goutallier et al. 1994 [28]

<b>Grad 1:</b>	<b>einzelne Fetteinlagerungen</b>
<b>Grad 2:</b>	<b>deutliche Fetteinlagerungen</b>
<b>Grad 3:</b>	<b>Fett und Muskel im gleichen Verhältnis</b>
<b>Grad 4:</b>	<b>mehr Fett als Muskel</b>

Obwohl die Bestimmung des Verfettungsgrades nach dieser Einteilung subjektiv wertend ist, fand Fuchs et al. 1999 [21] eine hohe Intraobserverübereinstimmung (Kappa-Werte: 0,68-0,83), wobei in derselben Studie eine höhere Intraobserverübereinstimmung für eine MR-Graduierung (T<sub>1</sub>- gewichtete SE-Sequenz) [51], die sich an der CT-Einteilung orientierte, gefunden wurde.

Zanetti 1998 [76] und Mitarbeiter versuchten ebenfalls, die fettige Infiltration mit Hilfe der MRT morphologisch zu quantifizieren. Dazu wurden Signalintensitäten der Muskeln der Rotatorenmanschette mit der normierten Signalintensität des M. teres major verglichen. Signifikante Unterschiede wurden in den Patientengruppen mit Partialläsionen, mit Rupturen bis 2 cm, mit Rupturen zwischen 2 bis 5 cm und mit Massenrupturen größer als 5 cm nicht beobachtet.

Nicht berücksichtigt wurde der spulenbedingte Signalabfall der tiefer gelegenen Muskeln gegenüber des relativ oberflächlich liegenden M. supraspinatus und der

damit verbundene systemische Fehler. Dies sollte bei jeder Berechnung eines Signalquotienten berücksichtigt werden.

Die nichtinvasive Bestimmung des Fettgehalts einzelner Organe und Organanteile im MR wird seit einigen Jahren durchgeführt. So hat beispielsweise Boesch et al. 1997 [10] mittels der MR-Spektroskopie Technik PRESS [11] den intramyozellulären Lipidgehalt des menschlichen Wadenmuskels bestimmt. Aufgrund der vorgegebenen Größe und Form der verwendeten Voxel, die eine gute Anpassung an die Anatomie der Schultermuskeln nicht erlauben, ist bei diesen Methoden (u.a. bei Boesch et al. 1997 [10]) mit Fettkontaminationen aus dem umgebenden Fettgewebe zu rechnen. Die nichtinvasive Bestimmung des Fettgehalts der Muskulatur der Rotatorenmanschette stellt daher aus folgenden Gründen eine besondere Herausforderung dar.

Erstens ist eine sehr hohe räumliche Auflösung wegen der geringen Größe der zu untersuchenden atrophischen Muskeln erforderlich und zweitens ist es schwierig, aufgrund der dezentralen Lage der Schulter im Magnetfeld, die erforderliche spektrale Auflösung zu erreichen.

Mit der Fourier CSI-Methode (Maudsley 1983 [50]) können mehrere Spektren in einer Schicht oder einem dreidimensionalen Untersuchungsvolumen aufgenommen und die erforderliche spektrale Auflösung erreicht werden. Allerdings steigt bei hoher räumlicher Auflösung die Messzeit über eine in der klinischen Routine vertretbaren Zeit an.

Dixon und Mitarbeiter [16] haben bereits Mitte der achtziger Jahre eine Methode zur Herstellung von getrennten Wasser- und Fettbildern vorgeschlagen.

Das Problem der Magnetfeldinhomogenität dieser Methode versuchte Park 1986 [56] durch die Ausweitung der 2-Punkt-Spektroskopie zur Multi-Point-Methode in den Griff zu bekommen, allerdings stieg die Messzeit wegen der Verwendung der Spinecho-Bildgebung in einen Bereich, der nicht akzeptabel war.

Zur selben Zeit wurde die EPI-CSI diskutiert (Guilfoyle 1985 [31]). Der Vorteil der EPI-Spektroskopie lag in der höchsten erreichbaren Geschwindigkeit, wobei sich die hohe Artefaktanfälligkeit nachteilig bemerkbar gemacht hat, was dazu führte, dass sich die EPI-Spektroskopie klinisch nicht durchgesetzt hat. Die Artefakte entstanden

vor allem bei Untersuchungsbereichen, die nicht in der Mitte des Magneten lagen, wie es bei der Rotatorenmanschette der Fall ist.

Die in dieser Arbeit verwendete 2D-SPLASH-Sequenz bietet hierfür eine Lösungsmöglichkeit.

Die geringe spektrale Auflösung dieser Sequenz lag bei 0,33 ppm und die geringe spektrale Weite bei 6,25 ppm. Dadurch konnte in knapp 5 min., bei rechteckigem FOV sogar nur in ca. 3 min, die sehr hohe räumliche Auflösung von 1,17 mm in der Bildebene erreicht werden. Die Schichtdicke, die unabhängig von den anderen Sequenzparametern gewählt werden kann, konnte aufgrund der Orientierung der Schicht senkrecht zum M. supraspinatus mit 10 mm relativ groß gewählt werden.

Eine Veränderung der Schichtdicke ist möglich, ohne dass dabei die Messzeit oder die spektrale Auflösung verändert werden muss. Bei einer Verringerung der Schichtdicke wird jedoch das Signal zu Rausch-Verhältnis reduziert. Durch die hohe Auflösung der 2D-SPLASH Methode wird eine Bestimmung des Fett/Wasser-Verhältnisses in den Muskeln ohne Kontaminationen durch umgebendes Fettgewebe ermöglicht. Durch die hohe räumliche Auflösung ist der Effekt der Signaldephasierung im Voxel auch bei schlechtem Shim sehr gering. In jedem Voxel wird das  $B_0$ -Feld bestimmt und dadurch können die Spektren um ihren  $B_0$ -Offset korrigiert werden, um so im Summenspektrum einer ROI eine Resonanzlinie zu erhalten. Stabile Zeitdomäne-Fitalgorithmien haben es ermöglicht, FIDs mit fehlenden Anfangspunkten und ohne Fehler, die die Basisliniendistorsion hervorruft, zu quantifizieren. Bei den Messungen vorliegender Arbeit fehlen die ersten beiden Punkte der FIDs (0 und 2,5 ms), weil mit der verwendeten FLASH-Sequenz so kurze Echozeiten nicht erreichbar sind.

Die veränderte Basislinie in der spektralen Darstellung beeinflusst jedoch ebenso wenig die Qualität der Quantifizierung in der Zeitdomäne mit dem Fitprogramm AMARES wie unterschiedliche  $T_2$ -Relaxationszeiten verschiedener Resonanzlinien. Bei dem Fitprogramm AMARES muss die Linienform (hier Lorentzlinie oder Gausslinie) vorgegeben werden. Sobald jedoch die gemessene Linienform von der erwarteten Form abweicht, können systemische Fehler mit AMARES nicht ausgeschlossen werden.

Das Phantomexperiment mit den Azetonlösungen belegt, dass die Quantifizierungsmethode über den kompletten Konzentrationsbereich von 0 bis 100% eine geringe Fehlerrate von 3,5% und eine hohe Reproduzierbarkeit zeigt.

Mit der 2D-SPLASH-Sequenz konnten die Spektren Wasser bzw. Fett (Azeton) zugeordnet und voneinander unterschieden werden.

In der vorliegenden Arbeit unterscheidet sich grundsätzlich der mittels der 2D-CSI Methode bestimmte Fettgehalt von dem der 2D-SPLASH Methode, wobei der gemessene Fettgehalt der 2D-CSI Methode deutlich höher liegt. Ursächlich dafür war das Missverhältnis zwischen der Größe bzw. Form des Voxels im Vergleich zu der geringen Größe der Muskeln der Rotatorenmanschette. Dadurch kam es durch perimuskuläres Fett zu Fehlbestimmungen.

Im Unterschied zur 2D-CSI Methode, bei der die Abmessungen des Voxels unveränderbar festgelegt sind, kann bei der 2D-SPLASH Methode individuell die Größe und Form des Messbereichs (ROI) in dem zu untersuchenden Muskel variiert werden. Dadurch kann der Messbereich den anatomischen Begebenheiten angepasst und die Kontaminationen durch perimuskuläres Fett reduziert bzw. vermieden werden. Mit der 2D-SPLASH Methode ist es allerdings nicht möglich, intra- von extramyozellulärem Fett zu unterscheiden, da die spektrale Auflösung von 0,33 ppm zu gering ist. Durch diesen systemischen Fehler kann ein zu hoher Fettgehalt gemessen werden. Da jedoch der intramyozelluläre Fettgehalt etwa  $< 1\%$  [26] beträgt, kann er bei einer Messungenauigkeit der Methode von 3,5% vernachlässigt werden.

Bei der 2D-SPLASH Methode werden die Signale des Bindegewebes dem Wassersignal durch einen systemischen Fehler zugeordnet, was dazu führen kann, dass sich das gemessene Konzentrationsverhältnis zugunsten des Wassers verschiebt und die Fettkonzentration unterschätzt wird. Allerdings gibt es bisher keine gesicherten Ergebnisse darüber, inwieweit die Entstehung von Bindegewebe bei einer fettigen Degeneration und Atrophie der Rotatorenmanschette eine Rolle spielt.

#### 4.2.2 Determinanten der Muskelatrophie und der fettigen Infiltration

Das Phänomen der Muskelatrophie im Rahmen einer Rotatorenmanschettenläsion beim Menschen ist im Gegensatz zur unteren Extremität bisher wenig untersucht. Es gibt bisher keine Studie über eine systematische histologische Untersuchung an humanen Rotatorenmanschetten.

Im Rahmen einer tierexperimentellen Studie mit Kaninchen beschrieb Bjorkheim 1989 [8] eine Fetteinlagerung in den Zwischenräumen der Muskelfasern 4 Wochen nach Tenotomie der Supraspinatussehne und ein Maximum der Fetteinlagerung nach 6 Wochen.

In einer Studie von Küllmer 1998 [47], der die histopathologischen Veränderungen mit den sonographischen und MR-tomographischen Veränderungen korrelierte, konnte nach einer Durchtrennung des Nervus suprascapularis eine Atrophie und eine vermehrte intramuskuläre Fettgewebseinlagerung beschrieben werden. Die Atrophie und die Fettgewebseinlagerung erreichte nach 2 Monaten ihr Maximum. Die Ergebnisse dieser beiden Studien lassen sich nur bedingt auf die Situation einer Rotatorenmanschettenruptur beim Menschen der vorliegenden Arbeit übertragen, wofür es zwei Gründe gibt:

Erstens kann eine Tenotomie der Supraspinatussehne, wie es in der Arbeit von Bjorkheim [8] und Küllmer [47] durchgeführt wurde, nur bedingt mit einer degenerativ entstandenen Läsion verglichen werden, weil bei einer Tenotomie immer noch ein Verbund zu den intakten Sehnen und Muskeln der Rotatorenmanschette besteht. Zweitens lag bei keinem unserer Patienten eine anatomische Einengung des Nervus suprascapularis mit nachfolgender Druckatrophie vor.

Neurogene Einflüsse bei Rotatorenmanschettenläsionen bzw. -rupturen durch reflektorische, schmerzbedingte neuromuskuläre Funktionsstörungen der Muskeln untereinander sind sowohl von Gotoh 1998 [27] und Gohlke 2002 [25] als auch von anderen Arbeitsgruppen [20, 23, 64] nachgewiesen worden.

Dies könnte die Erklärung für die irreversible Atrophie des M. infraspinatus mit intakter Infraspinatussehne [28] bei anterior-superioren Rotatorenmanschettenläsionen sein.

Die Atrophie im Sinne einer Reduktion der Muskelmasse kann durch sog. cross-sectional areas (CSA) (Occupation-Ratio, Belly-Rate und das Tangentenzeichen) quantifiziert werden.

Die Fetteinlagerungen in der Muskulatur der Rotatorenmanschette im Rahmen einer fettigen Infiltration wurden bisher mit Hilfe histomorphometrischer Auswertungen von Biopsien [9] bzw. der semiquantitativen Graduierung nach Goutallier [28] valide quantifiziert [22].

Neben der invasiven Auswertung histologischer Biopsien und der semiquantitativen Graduierung stellt die 2D-SPLASH Sequenz eine nichtinvasive Methode zur Quantifizierung der Muskelverfettung dar.

Unsere Ergebnisse der 2D-SPLASH Methode haben gezeigt, dass beim M. supraspinatus die Reduktion der Muskelmasse nur mäßig mit der Muskelverfettung korreliert. Das bedeutet, dass in vorliegender Arbeit bei einigen Patienten mit ausgeprägter Reduktion der Muskelmasse eine geringe Verfettung und teilweise bei Patienten mit einer geringen Reduktion der Muskelmasse eine ausgeprägte Muskelverfettung gemessen wurde.

Bendszus 2002 (7) (N. peroneus) und Cockman 2001 (14) (M. quadriceps) beschreiben bei der Entstehung einer individuell unterschiedlichen Ausprägung der fettigen Infiltration und der Reduktion der Muskelmasse einen Einfluss sowohl einer neurogenen Inaktivität als auch einer muskelspezifischen Komponente. Es konnte jedoch bisher noch nicht geklärt werden, in welchem Ausmaß die Einflüsse der Inaktivitätskomponente und die neurogene Funktionsstörungskomponente im Rahmen einer Atrophie zueinander stehen bzw. zu unterschiedlichen Formen der Muskelatrophie führen.

Ein anderer Aspekt betrifft den Einfluss des Zeitfaktors. So konnte bisher nicht abschließend beurteilt werden, welchen Einfluss die Anamnesedauer auf die Muskelatrophie hat. Schwierigkeiten gibt es in der genauen zeitlichen Festlegung des Traumas bzw. der Rotatorenmanschettenruptur der Patienten.

So konnte Goutallier et al. 1994 [28] zeigen, dass bei Patienten mit längerer Anamnesedauer höhere Verfettungsgrade nachgewiesen werden konnten. Ein statistisch relevanter Zusammenhang konnte jedoch nicht gesichert werden. So

wiesen 55,5% der Fälle einer dritt- bis viertgradigen Verfettung eine Anamnesedauer von mehr als zwei Jahren auf.

Die Arbeitsgruppe von Goutallier [28] fand einen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen der Defektgröße und der Verfettung der Muskeln der Rotatorenmanschette (Korrelationsfaktor von  $R = 0,758$ ), der durch unsere Ergebnisse bestätigt wurde (siehe dazu Abb. 3.3). Sie bestätigen die bisher einzige Studie mit histomorphologischer Korrelation von Nakagaki [53], der eine Korrelation ( $r = 0,7$ ) zwischen der histomorphometrisch bestimmten Verfettung und der Rupturgröße fand. Im Gegensatz zur isolierten Ruptur des M. supraspinatus konnte in Einzelfällen bei einer Mitbeteiligung des M. infraspinatus eine im Durchschnitt geringere Muskelverfettung und eine ausgeprägtere Reduktion der Muskelmasse des M. infraspinatus nachgewiesen werden, wobei sich die intramuskuläre Verfettung und die Muskelatrophie des M. supraspinatus gleichsinnig verhielten.

Eine signifikante Verfettung des M. subscapularis bei Rotatorenmanschettenrupturen konnte in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt werden, da eine statistische Aussage wegen der geringen Fallzahl nicht möglich war. Lediglich bei einem Patienten mit einer Massenruptur wurde eine ausgeprägte Verfettung des M. subscapularis nachgewiesen.

### 4.3 Phosphorspektroskopie

#### 4.3.1 Grundlagen

Bei der  $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopie handelt es sich um die einzige nichtinvasive Methode zur Beurteilung des Energiestoffwechsels der Muskulatur in-vivo durch Bestimmung der energiereichen Phosphate ATP und PCr aber auch des Phosphomonoesters (PME), Phosphodiesters (PDE) und des anorganischen Phosphates ( $\text{P}_i$ ) (Barbiroli et al. [5]).

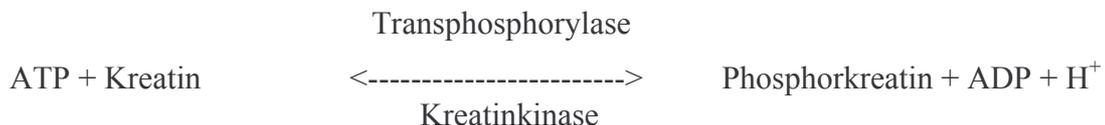
Vor allem das anorganische Phosphat, ATP und PCr sind Phosphate, die den Energiestatus eines Muskels widerspiegeln. ATP dient hierbei als Energielieferant des zellulären Stoffwechsels. Es wird durch die ATPase aus ADP und anorganischem Phosphat gebildet (siehe Gleichung 4.1) [Krebs 45, 46].

#### Gleichung 4.1:



PCr dient hierbei als Energiespeicher des Muskelstoffwechsels. Bei einer ausreichenden Menge an ADP,  $\text{P}_i$ , Kreatin und Sauerstoff in der Muskelzelle wird Phosphorkreatin durch die Transphosphorylase gebildet und die Menge an ATP bleibt konstant (Gleichung 4.2).

#### Gleichung 4.2:



Andererseits sorgt die schnelle Kreatinkinase für die Aufrechterhaltung einer für den zellulären Stoffwechsel nötigen ATP-Konzentration.

Wenn Sauerstoff nicht mehr ausreichend im Angebot ist, sinkt die Konzentration an PCr. Die Konzentration an ATP bleibt durch den Abbau von PCr zu Kreatin konstant, weil PCr Phosphat an ADP abgibt, das dadurch zu ATP metabolisiert wird. ATP kann wieder als Energiequelle genutzt werden. Für diese Reaktion ist die Kreatinkinase zuständig (siehe Gleichung 4.2, S. 36).

#### 4.3.2 Durchführung, Bearbeitung und Ergebnisse im Vergleich

Die  $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopie ist bereits sowohl in vielen tierexperimentellen in-vitro [36] und in-vivo Studien [2, 34] als auch in Studien mit Patienten und Probanden [1, 2, 5, 34, 36, 38, 39, 41, 42, 57-59, 65-66, 69, 75] durchgeführt worden. Teilweise wurden nicht nur die metabolischen Situationen der einzelnen Skelettmuskeln untersucht, sondern auch z.T. die Nekrosebildung bei malignen Tumoren vor und nach zytostatischer Therapie [15].

Aus muskelbiopsischen Studien ist gesichert (Tarnopolsky 1999 [68]), dass es im Rahmen von mitochondrialen, kongenitalen, inflammatorischen und neuropathischen Myopathien zu einer Reduktion der energiereichen Phosphate kommt. Ebenfalls konnte per  $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopie eine PCr Reduktion bei kongenitalen metabolischen Myopathien wie dem Mc Ardle-Syndrom (Typ V Glykogenose bei einer angeborenen Myophosphorylaseinsuffizienz) oder Phosphofruktokinasedefekten (Ross 1981 [62], Edwards 1982 [18]) gezeigt werden. In einer tierexperimentellen Studie konnte Baldassarri et al. 1995 [4] nach Denervierung des N. ischiadicus einen Wiederanstieg der Konzentrationen der energiereichen Phosphate im Zuge einer Re-Innervierung nachweisen. In einer Studie von Pipinos et al. 2000 [57] sind Veränderungen der phosphathaltigen Metaboliten in Skelettmuskeln bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit gezeigt worden. Studien zur quantitativen Bestimmung der energiereichen Phosphate des M. quadriceps vor, während und nach körperlicher Anstrengung durch isometrische und isotonische Muskelkontraktionen wurden ebenfalls durchgeführt [35, 36, 39, 42, 49, 64, 65, 69].

Bisher liegen in der Literatur keine Studien bzw. Arbeiten zum Energiestoffwechsel der Rotatorenmanschettenmuskulatur quantifiziert durch eine  $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopie vor.

In der vorliegenden Arbeit wurden keine signifikanten Unterschiede der Messergebnisse zu einem schultergesunden Vergleichskollektiv nachgewiesen. Die ermittelten PCr/ATP-Verhältnisse lagen im Bereich der in der Literatur zitierten Werte. Dies gilt sowohl für die Quantifizierung der Konzentrationsverhältnisse als Verhältnis der Fit-integrale (Lodi 1999 [48], Roessel 2000 [61], Doyle 1997 [17]) als auch für die Verhältnisquotienten, die Beer et al. 2002 [6] mit Hilfe der SLOOP-Methode bestimmt hat.

Die in der Literatur (Tarnopolsky [68]) angegebenen PCR/ATP-Verhältnisse, die aus Muskelbiopsien biochemisch bestimmt wurden, liegen etwas unter den von uns quantifizierten Verhältnissen.

Eine Ursache dafür liegt vermutlich in einer Umwandlung von PCr zu Cr direkt nach der Entnahme der Biopsie aus dem Muskel (Tarnopolsky [68]).

Ein weiterer Nachteil der Studien der Literatur und der vorliegenden Arbeit liegt in der Bestimmung der Verhältnisse zwischen PCr und ATP, so dass sich gleichsinnige Veränderungen von PCr und ATP aufgrund des Quotienten ausgleichen können. Diese gleichsinnigen Veränderungen von PCr und ATP bei Patienten mit myotoner Dystrophie konnte bisher nur Beer [6] in seiner Arbeit, bei der eine Absolutquantifizierung durchgeführt wurde, nachweisen. Die PCr/ATP-Verhältnisse zeigten im Vergleich zum Normalkollektiv keine signifikanten Unterschiede. Im Gegensatz dazu konnten jedoch die absoluten Konzentrationen von PCr und ATP signifikante Unterschiede vorweisen.

Geklärt ist derzeit noch nicht, ob sich im Rahmen einer Muskelatrophie überhaupt die Verhältnisse der energiereichen Phosphate zueinander verändern, oder es bei gleichbleibenden Verhältnissen zu Veränderungen der absoluten Konzentrationen der Metaboliten kommt.

Berücksichtigt werden muss, dass sich geringste Konzentrationsveränderungen der Metaboliten durch die Variabilität von 10-15% der Methode der  $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopie der Quantifizierbarkeit entziehen.

Mit Hilfe der SLOOP-Methode, mit der die Voxel den anatomischen Bedingungen des Muskels angepasst werden können, und der Absolutquantifizierung sind in Zukunft möglicherweise bessere Ergebnisse zu erwarten.

Zu berücksichtigen bleibt jedoch, dass vor allem bei atrophischen Muskeln das Signal-zu-Rausch-Verhältnis, wie es bei Imamura et al. 1994 [38] beschrieben wird, zu groß sein kann.

## 5. Zusammenfassung

In vielen Veröffentlichungen [24, 28, 29, 69] ist die Atrophie und die fettige Infiltration der Rotatorenmanschette als wichtiger Prädiktor für den Outcome nach Rekonstruktionen der Rotatorenmanschette belegt worden, insofern, als dass eine fettige Infiltration eine erhöhte Re-Rupturrate [40] bedingt.

Der intramuskuläre Fettgehalt [28] wurde bisher mittels einer subjektiven, semiquantitativen Methode, die sich an einer morphologischen CT-Klassifikation orientierte, bestimmt.

Durch die in der vorliegenden Arbeit verwendete nichtinvasive 2D-SPLASH Methode ist es möglich, den Verfettungsgrad der Rotatorenmanschettenmuskulatur in einer beliebigen ROI (Region Of Interest) im Rahmen einer Atrophie quantitativ zu bestimmen. Die hohe Validität dieser Messmethode ist durch die hochsignifikante Korrelation mit den Phantomuntersuchungen belegt worden. Als weiteres konnte gezeigt werden, dass die fettige Infiltration (bestimmt durch die 2D-SPLASH Methode) nur mäßig mit der mit Hilfe der Quer- und Längsschnittmessungen (cross-sectional areas) bestimmten Muskelatrophie des M. supraspinatus korreliert. Es konnte jedoch ein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen der intramuskulären Verfettung und dem Rupturausmaß belegt werden. Bei der Entstehung der Muskelatrophie ergaben sich Hinweise für eine muskelspezifische Komponente, insofern, als in Einzelfällen eine Mitbeteiligung der Infraspinatussehne zu einer deutlichen Atrophie des Muskels mit geringerer intramuskulärer Verfettung führt, im Unterschied zum M. supraspinatus, wo sich die Atrophie und die intramuskuläre Verfettung oft gleichsinnig verhält.

Zusammenfassend scheint die Entwicklung von Atrophie und fettiger Infiltration der an der Rotatorenmanschette beteiligten Muskeln ein multifaktorielles Geschehen zu sein, an dem eine muskelspezifische Komponente, die Anamnesedauer, die Defektgröße sowie eine Inaktivitäts- und neuromuskuläre Komponente beteiligt sind.

Die <sup>31</sup>P-MR-Spektroskopie stellt die einzige nichtinvasive Methode dar, mit der der Energiestoffwechsel der Muskulatur in-vivo beurteilt werden kann. Bisher sind keine Studien über eine Beurteilung des Energiestoffwechsels der

Rotatorenmanschettenmuskulatur mittels der  $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopie bei Patienten mit einer Rotatorenmanschettenläsion durchgeführt worden.

In der vorliegenden Arbeit konnten mit Hilfe der  $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopie die Verhältnisse der energiereichen Phosphate, vor allem das Verhältnis zwischen PCr zu ATP, bestimmt werden. Ein signifikanter Unterschied zu einem gesunden Vergleichskollektiv konnte nicht belegt werden. Durch eine Absolutquantifizierung und die Anwendung der SLOOP-Methode können zukünftig bessere Ergebnisse erwartet werden.

Dabei bleibt fraglich, ob es überhaupt zu einer Veränderung des Energiestoffwechsels der Rotatorenmanschettenmuskulatur im Rahmen einer Atrophie kommt, wie es bei mitochondrialen, kongenitalen, inflammatorischen und neuropathischen Myopathien nachgewiesen wurde.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
AMARES	Advanced Method for Accurate, robust and Efficient Spectral fitting
ATP	Adenosintriphosphat
Cr	Creatin
CSI	Chemical Shift Imaging
FID	Free Induction Decay
FLASH	Fast-Low-Angle-Shot
FOV	Field Of View
IDL	Interactive Data Language
ISP	Infraspinatus
MRT	Magnetresonanztomographie
PCr	Phosphorcreatin
PDE	Phosphodiester
PME	Phosphomonoester
<sup>31</sup> P-MRS	Phosphor Magnet Resonanz Spektroskopie
RM	Rotatorenmanschette
RMR	Rotatorenmanschettenruptur
ROI	Region Of Interest
SD	Standardabweichung
SE	Spin-Echo
SLOOP	Spatial Localisation with Optimal Pointsread function
SPLASH	spectroscopic fast low angle shot
SSC	Subscapularis
SSP	Supraspinatus
TE	Echo time
TR	Repetition time
TSE	Turbo-Spin-Echo

## 7. Literaturverzeichnis

1. Argov Z., MD, Löfberg M., MD, Arnold D. L., MD. Insights into muscle diseases gained by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Muscle Nerve*; 23; 2000; 1316-1334
2. Asperio R.M., DVM, PhD, Nicolato E., PhD, Marzola P., PhD, Farace P., PhD, Lunati E., PhD, Sbarbati A., MD, PhD, Osculati, MD. Delayed muscle injuries in arterial insufficiency: Contrast-enhanced MR imaging and <sup>31</sup>P Spectroscopy in rats. *Radiology*; 220 (2); 2001; 413-419
3. Bär E, Stutz K, Gächter A, Gerber C, Zanetti M. Defekte der Rotatorenmanschette und unfallähnliche Körperschädigung. *Schweizerische Ärztezeitung*; 2000; 81; Nr.49, 2785 – 2790
4. Baldassarri AM, Zetti G, Masson S, Gatti S, Albani AP, Ferla G, Boicelli AC. Magnetic resonance (MR) imaging and MR spectroscopy of nerve regeneration and target muscle energy metabolism in a model of prosthesis-guided reinnervation in rats. *Acad Radiol* 1995;2(2):128-34
5. Barbiroli B. <sup>31</sup>P MRS of human skeletal muscle. 369-386
6. Beer M, Schneider C, Köstler H, Buchner S, Sandstede J, Toyka KV, Hahn D. Quantitative Erfassung des muskulären Energiestoffwechsels mittels SLOOP <sup>31</sup>P-MR-Spektroskopie am Menschen. *Röfo* 2002;174 (5): 573-8
7. Bendszus M, Koltzenburg M.. Footdrop after peroneal nerve lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ;72 (1): 42
8. Bjorkheim JM. Structure and junction of the rabbit's supraspinatus muscle after resection of it's tendon. *Acta Orthop Scand*. 60; 1989; 461-63

9. Böcker W., Denk H. und Ph. U. Heitz; Pathologie; Urban & Fischer Verlag, 2001; S.14 .
10. Boesch C, Slotboom, Hoppeler H, Kreis R. In Vivo Determination of Intramyocellular Lipids in Human Muscle by Means of Localized <sup>1</sup>H-MR-Spectroscopy. MRM 37; 484-493 (1997)
11. Bottomley PA, Spatial localization in NMR-spectroscopy in vivo. Proc NY Acad Sci 1987,508: 333-348
12. Bühling, Lepenies, Witt; Allgemeine und spezielle Pathologie; Urban & Fischer Verlag, 2000; S.11-13
13. Buirski G. Magnetic Resonance Imaging in acute and chronic rotator cuff tears. Skeletal Radiol. 19; 1990; 109-111
14. Cockman MD, Jones MB, Prenger MC, Sheldon RJ. Magnetic resonance imaging of denervation-induced muscle atrophy: effects of clenbuterol in the rat. Muscle Nerve 2001 ;24 (12): 1647-58
15. Dewhirst MW., Sostman HD., Leopold KA., et al. Soft tissue sarcomas: MR imaging and MR spectroscopy for prognosis and therapy monitoring. Radiology; 174; 1990; 811-815
16. Dixon WT, Simple proton spectroscopic imaging, Radiology 1984; 153: 189-194
17. Doyle VL, Payne GS, Collins DJ, Verrill MW, Leach MO. Quantification of phosphorus metabolites in human calf muscle and soft-tissue tumors from localized MR spectra acquired using surface coils. Phys Med Biol 1997; 42 (4): 691-706

18. Edwards RH, Dawson MJ, Wilkie DR, Gordon RE, Shaw D. Clinical use of nuclear magnetic resonance in the investigation of myopathy. *Lancet* 1982 27; 1 (8274): 725-31
19. Ellman Harvard, MD. Diagnosis and Treatment of Incomplete Rotator Cuff Tears. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 254; 1990, 64-74
20. Fischer HP, Eich W, Russell IJ. A possible role for saliva as a diagnostic fluid in patients with chronic pain. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27 (6): 348-59
21. Fuchs B, MD, Weishaupt D, MD, Zanetti M, MD, Hodler J, MD, Gerber C, MD: Fatty degeneration of the muscles of the rotator cuff: Assessment by computed tomography versus magnetic resonance imaging. *J Shoulder Elbow Surg* 1999; 8; 599-605
22. Gagey N, Quillard J, Gagey O, Meduri G, Bittoun J, and Lassau JP. Tendon of normal supraspinatus muscle: correlation between MR imaging and histology. *Surg Radiol Anat* ( 1995 ) 17: 329-334
23. Gattenlöhner S, Schneider C, Thamer C, Klein R, Roggendorf W, Gohlke F, Niethamer C, Czub S, Vincent A, Müller-Hermelink HK, Marx A. Expression of foetal type acetylcholine receptor is restricted to type I muscle fibres in human neuromuscular disorders. *Brain* 2002 Jun; 125 (Pt 6): 1309-19
24. Gerber Ch., MD, Fuchs B., MD, Hodler J., MD. The Results of Repair of Massive Tears of the Rotator Cuff. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 82; 2000; 505-15
25. Gohlke F, Gruß J, Boehm D, Schneider Ch, Kenn W, Gattenlöhner S, Marx A. m-RNA expression of fetal type acetylcholin receptor-an indication for neuromuscular insufficiency in subacromial pain and rotator cuff tears. *Proc. 8<sup>th</sup> International Congress on Surgery of the Shoulder* 2001, p 122

- 
26. Gorski J. Muscle triglyceride metabolism during exercise. *Can J. Physiol. Pharmacol* 1992;70:123-131
  27. Gotoh M, Hamada K, Yamakawa H, Inoue A, Fukuda H. Increased substance P in subacromial bursa and shoulder pain in rotator cuff diseases. *J Orthop Res* 1998; 16 (5): 618-21
  28. Goutallier D., MD, Postel Jean-Marie, MD, Bernageau J., MD, Lavau Laurent, MD, Voisin Marie-Catherine, MD. Fatty Muscle Degeneration in Cuff Ruptures: Pre- and Postoperative Evaluation by CT Scan. *Clinical orthopaedics and related research*.1994, 304, 78-83
  29. Goutallier D, Postel J-M, Bernageau J, Lavau L, Voisin M-C : Fatty Infiltration of disrupted rotator cuff muscles. *Rev. Rhum. (Engl. Ed.)*; 1995, 62 (6), 415-422
  30. Goutallier D., Postel J.M., Lavau L., Bernageau J. Influenz of supraspinatus and infraspinatus muscular fatty degeneration on the prognosis of rotator cuff surgical repair. *Revue de chirurgie orthopedique*. 1999, 85, 668-676
  31. Guilfoyle DN, Mansfield P, Chemical-shift imaging, *Magn Reson Med* 1985; 2; 479-489
  32. Haase A, Matthaei D. Spectroscopy flash NMR imaging (SPLASH Imaging). *J Magn Reson* 1987; 71; 550-553
  33. Hesse M., Meier H., Zeeh B. *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*. Stuttgart: Thieme, 1979: 148
  34. Hitchins S., Cieslar J.M., Dobson G.P. .  $^{31}\text{P}$  NMR quantitation of phosphorus metabolites in rat heart and skeletal muscle in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 281; 2001; H 8882-H887

- 
35. Horská A., Fishbein K.W., Fleg J.L., Spencer R.G.S. The relationship between creatine kinase kinetics and exercise intensity in human forearm is unchanged by age. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 279 (2); 2000; E 333-9
  36. Hsu A.C., Dawson M.J. . Accuracy of  $^1\text{H}$  and  $^{31}\text{P}$  MRS analyses of lactate in skeletal muscle. *Magn Reson Med*; 44; 2000; 418-426
  37. Iannotti JP, Zlatkin MB, Esterhai JL. Magnetic resonance imaging of the shoulder: sensitivity, specificity, and predictive value. *J-Bone-Joint Surg.* 73-A ; 1991; 17-29
  38. Imamura K., DSc, Ashida H., MD, Nakajima H., MD, Masayuki T., MD, Ohashi K., MD, Saeki M., MD, Fukui A., PhD, Endo M., MD, Ishikawa T., MD. Reproducibility of Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients Undergoing Dialysis and Evaluation of the Therapeutic Response of Tumors. *Invest Radiol*; 28; 1994; 758-765
  39. Iotti S., Frassinetti C., Alderrighi L., Sabatini A., Vacca A., Barbiroli B. In vivo  $^{31}\text{P}$ -MRS assessment of cytosolic  $[\text{Mg}^{2+}]$  in the human skeletal muscle in different metabolic conditions. *Magnetic Resonance Imaging*; 18 (5); 2000; 607-614
  40. Jost Bernhard, MD, Pfirrmann Christian W. A., MD, Gerber Christian, MD. Clinical Outcome After Structural Failure of Rotator Cuff Repairs. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 82: 304-14 (2000)
  41. Kemp G.J. Studying metabolic regulation in human muscle. *Biochem Society Transactions*; 28 (2); 2000; 100-103
  42. Kent-Braun J. A., Ng A. V. . Skeletal muscle oxidative capacity in young and older Woman and men. *J Appl Physiol* 89; 2000; 1072-1078

- 
43. Köstler H., Kenn W., Hümmer C., Böhm D., Hahn D.. 2D-SPLASH-Spektroskopie zur Bestimmung des Fett/Wasser-Verhältnisses in der Rotatorenmanschette. Fortschr Röntgenstr 2002; 174; 991-995
44. Kowalchuk J.M., Smith S.A., Weening B.S., Marsh G.D., Paterson D.H. . Forearm muscle metabolism studied using <sup>31</sup>P-MRS during progressive exercise to fatigue after Acz administration. J Appl Physiol 89; 2000; 200-209
45. Krebs HA. The discovery of carbon dioxide fixation in mammalian tissues. Mol. Cell Biochem. 1974; 5; 79-97
46. Krebs EG. Stull JT. Protein phosphorylation and metabolic control. Ciba Found Symp. 1975; 31; 355-67
47. Kullmer K, Sievers KW, Reimers CD, Rompe JD, Muller-Felber W, Nagele M, Harland U. Changes of sonographic, magnetic resonance tomographic, electromyographic, and histopathologic findings within a 2-month period of examinations after experimental muscle denervation. Arch Orthop Trauma Surg 1998; 117 (4-5): 228-34
48. Lodi R, Kemp GJ, Muntoni F, Thompson CH, Rae C, Taylor J, Styles P, Taylor DJ. Reduced cytosolic acidification during exercise suggests defective glycolytic activity in skeletal muscle of patients with Becker muscular dystrophy. An in vivo <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy study. Brain 1999 Jan; 122 (Pt 1): 121-30
49. Masayuki Kamba, MD, Shunsuke Meshitsuka, PhD, Norio Iriguchi, PhD, Masahiko Koda, MD, Koji Kimura, PhD and Toshihide Ogawa, Md. Measurement of Relativ Fat Content by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Using a Clinical Imager. J. Magn. Resona. Imaging 2000; 11: 330-335

- 
50. Maudsley AA, Hilal SK, Perman WH, Simon HE, Spatially resolved high-resolution spectroscopy by 4-dimensional NMR, *J Magn Reson* 1983; 51: 147-152
51. Miniaci A, MD, FRCS ( C ), Dowdy Paul A., MD, Willits Kevin R., BPE, MA, and Vellet A. Dale, MBBCh, FRCP (C). Magnetic Resonance Imaging Evaluation of the Rotator Cuff Tendons in the Asymptomatic Shoulder. *The American Journal of Sports Medicine*, Vol. 23, No. 2 , 1995 , 142-146
52. Moon RB, Richards JH. Determination of intracellular pH by  $^{31}\text{P}$  magnetic resonance. *J Biol. Chem.* 1973; 248: 7276-7278
53. Nakagaki K, MD, Ozaki J, MD, Tomita Y, MD, Tamai S, MD. Alteration in the supraspinatus muscle belly with rotator cuff tearing: Evaluation with magnetic resonance imaging. *J Shoulder Elbow Surg* 1994; 3; 88-93
54. Nakagaki K, MD, Ozaki J, MD, Tomita Y, MD, Tamai S, MD. Function of supraspinatus muscle with torn cuff Evaluated by magnetic resonance imaging. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1995; 318; 144-151
55. Nakagaki K, MD, Ozaki J, MD, Tomita Y, MD, and Tamai S, MD, Gojo, Nara, and Kashihara, Japan: Fatty degeneration in the supraspinatus muscle after rotator cuff tear. *J Shoulder Elbow Surg* 1996; 5: 194-200
56. Park HW, Cho ZH, High-resolution human in vivo spectroscopic imaging using echo-time encoding technique, *Magn Reson Med* 1986: 3, 448-453
57. Pipinos I.I., MD, Shepard A:D., MD, Anagnostopoulos P.V., MD, Katsamouris A., MD, Boska M.D., PhD. Phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy suggests a mitochondrial defect in claudicating skeletal muscle. *J Vasc Surg*; 31; 2000; 944-52

- 
58. Rico-Sanz J., Zehnder M., Buchli R., Kühne G., Boutallier U. .Noninvasively measurement of muscle high-energy phosphates and glycogen concentrations in elite soccer players by  $^{31}\text{P}$ -and  $^{13}\text{C}$ -MRS. *Med. Sci. Sports Exerc.*: 31 (11); 1999; 1480-1586
59. Rico-Sanz J., Zehnder M., Buchli R., Dambach M., Boutallier U.. Muscle glycogen degradation during simulation of a fatiguing soccer match in elite soccer players examined noninvasively by  $^{13}\text{C}$ -MRS. *Med. Sci. Sports Exerc.*: 31 (11); 1999; 1587-1593
60. Riede, Ursus-Nikolaus und Schaefer, Hans –Eckart; Allgemeine und spezielle Pathologie; Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 1995; S.131-132
61. Roessel M, Bendahan D, Mattei JP, Le Fur Y, Cozzone PJ.  $^{31}\text{P}$  magnetic resonance spectroscopy study of phosphocreatine recovery kinetics in skeletal muscle: the issue of intersubject variability. *Biochim Biophys Acta* 2000 24; 1457 (1-2): 18-26
62. Ross BD, Radda GK, Gadian DG, Rucker G, Esiri M, Falconer-Smith J. Examination of a case of suspected Mc Ardle's syndrome by  $^{31}\text{P}$  nuclear magnetic resonance. *N Engl J Med* 1981 May 28; 304 (22): 1338-42
63. Seeger LL, Gold RH, Basset IW, Ellman H. Shoulder impingement syndrome: MR findings in 53 shoulders. *AJR.* 150; 1988; 343-348
64. Severini C, Improta G, Falconieri-Erspamer G, Salvadori S, Erspamer V. The tachykinin Peptide family. *Pharmacol Rev* 2002 ; 54 (2): 285-322
65. Schunk K., Romanehsen B., Dahm M., Dietz U., Kerjes W., Schadmand-Fischer S., Düber Ch., Thelen M. Die dynamische  $^{31}\text{P}$ Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie des M. quadriceps: Therapiebedingte Veränderungen bei arterieller Verschlusskrankheit. *Fortschr. Röntgenstr.* 167, 2; 1997; 139-146

- 
66. Schunk K., Romaneehsen B., Kessler S., Schadmand-Fischer S., Thelen M.. Die dynamische <sup>31</sup>-Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie des M. quadriceps: Einfluss von Geschlecht und Alter auf spektroskopische Parameter. Fortschr Röntgenstr; 170 ; 1999; 427-435
67. Steven J, Hattrup, MD. Rotator cuff repair: Relevance of patient age. J Shoulder Elbow Surg , 1995, 4; 95-100
68. Tarnopolsky MA, Parise G.: Direct measurement of high-energy phosphate compounds in patients with neuromuscular disease. Muscle Nerve 1999; 22 (9): 1228-33
69. Thomazeau H, Rolland Y, Lucas C, Duval J – M, Langlais F: Atrophy of the supraspinatus belly. Acta Orthop Scand 1996; 67 (3) : 264-268
70. Vanderthommen M., Gilles R., Carlier P., Ciancabilla F., Zahlan O., Sluse F., Crielaard J.M. .Human Muscle Energetics During Voluntary and Electrically Induced Isometric Contractions as Measured by <sup>31</sup>P NMR Spectroscopy. Int J Sports Med; 20; 1999; 279-283
71. Vanhamme L, van den Boogaart A, van Huffel S. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. J Magn Reson 1997; 129: 35-43
72. Vellet AD, Munk PL, Marks P. Imaging technique of the shoulder: present perspectives. Clin Sports Med. 10; 1991; 721-756
73. Walch G., Boulahia A., Calderone S., Robinson Andrei H. N. . The ‘dropping’ and ‘hornblower’s’ signs in evaluation of rotator-cuff tears. The Journal of Bone and Joint Surgery (Br). 80-B; 1998; 624-8

- 
74. Williams Duddley H., Flemming I.. Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme 1979: 146
75. Wiseman RW, Kushmerick MJ. Phosphorus metabolite distribution in skeletal muscle: quantitative bioenergetics using creatine analogs. *Mol Cell Biochem*; 174 (1-2); 1997; 23-8
76. Zanetti M, Gerber C, Hodler J. Quantitative assessment of the muscle of the rotator cuff with magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 1998; 33; 163-170
77. Zlatkin MB, Dalinka MK, Kressel HY. Magnetic resonance imaging of the shoulder. *Magn Reson. Q* 5; 1989; 3-22

## **Danksagung**

Herrn Professor Dr. med. D. Hahn möchte ich dafür danken, dass er mir die Durchführung dieser Arbeit am Institut für Röntgendiagnostik so großzügig ermöglichte.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. W. Kenn möchte ich besonders für seine uneingeschränkte Hilfsbereitschaft zu jeder Tages- und Nachtzeit danken und auch besonders dafür, dass er mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Mein Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. F. Gohlke (König-Ludwig-Haus, Orthopädie der Universität Würzburg) für die Überweisung der Patienten.

Besonders unterstützt hat mich bei der Auswertung und Bearbeitung der Daten und der Ergebnisse Herr Dr. rer. nat. H. Köstler. Des weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei dem gesamten MR-Team für die Hilfsbereitschaft und die hervorragende Atmosphäre und teilweise sehr lustigen Stunden bedanken: bei Herrn Dr. Georg Schulz, Frau Alexandra Kenn, Frau Karin Vonhausen, Frau Thea Blaut, Frau Heike Edelmann, Frau Juliane Dahl, Frau Heidi Bücken-Heeb und allen anderen, die jetzt nicht namentlich erwähnt wurden, aber zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben.

Dank auch an alle Patienten, die Ihre Einwilligung für die durchgeführten Untersuchungen gaben. Ohne Sie wäre die Arbeit nicht möglich gewesen.



Diagnostische Radiologie  
Universität Würzburg

Kardiologie  
Allgemeines Krankenhaus, Universität Wien,  
Österreich

Praktisches Jahr:

I. Tertial:  
Chirurgische Abteilung des Kantonsspitals  
Winterthur, Schweiz

II. Tertial 1. Teil:  
Radiologie des St. Paul's Hospital of the University  
of British Columbia in Vancouver, Kanada

II. Tertial 2. Teil:  
Abteilung für diagnostische Radiologie der  
Universität zu Würzburg

III. Tertial:  
Innere Abteilung der Universität zu Würzburg

AiP:

01.08.2003 bis 30.09.2004 in der Abteilung für  
Chirurgie der Missionsärztlichen Klinik Würzburg

Assistenzarzt

Seit dem 01.10.2004 in der Abteilung für Chirurgie  
der Missionsärztlichen Klinik Würzburg,  
Lehrkrankenhaus der Uni-Klinik Würzburg

Publikationen:

Köstler H., Kenn W., Hümmer C., Böhm D., Hahn  
D. 2D-SPLASH-Spektroskopie zur Bestimmung  
des Fett/Wasser-Verhältnisses in der  
Rotatorenmanschette. Fortschr Röntgenstr 2002;  
174; 991-995

Kenn W. MD, Böhm D. MD, Gohlke F. MD,  
Hümmer C. MD, Köstler H. PhD, Hahn D. MD.  
2D-SPLASH: A new method to determine the fatty

infiltration of the rotator cuff muscles. European  
Journal of Radiology. In Druck