

Aus dem Institut für Röntgendiagnostik
der Bayerischen Julius-Maximilians Universität zu Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. D. Hahn

**Quantitative MR-Spektroskopie des menschlichen Herzens mittels SLOOP:
Etablierung des Untersuchungsprotokolls und erste klinische Anwendung**

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Tobias Martin Seyfarth
aus Rostock

Würzburg, Oktober 2001

Referent: Prof. Dr. D. Hahn

Korreferent: Prof. Dr. G. Ertl

Dekan: Prof. Dr. V. ter Meulen

Tag der mündlichen Prüfung: 16.04.2002

Der Promovend ist Arzt im Praktikum.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	
1.1. Historische Entwicklung	1
1.2. Physikalische Grundlagen	2
1.2.1. Kernspin	2
1.2.2. Präzession	3
1.2.3. Meßprinzip	5
1.2.4. Relaxation	5
1.2.5. T ₁ - Relaxation (Spin-Gitter-Relaxation)	5
1.2.6. T ₂ - Relaxation (Spin-Spin-Relaxation)	6
1.2.7. T ₂ [*] -Relaxation (effektive Querrelaxation)	7
1.2.8. Free induction decay (FID)	7
1.2.9. Chemische Verschiebung	9
1.2.10. Spin-Spin Kopplung	9
1.3. ³¹ P-Magnetresonanzspektroskopie	11
1.3.1. Das Phosphorspektrum des menschlichen Herzens	11
1.3.2. Nachweisbarkeit	13
1.3.3. Nukleare Overhauser Verstärkung (NOE)	13
1.3.4. Magnetfeldhomogenität und Shim	13
1.4. Lokalisierte Magnetresonanzspektroskopie	14
1.4.1. Grundlagen der Ortskodierung	14
1.4.2. Lokalisierungstechniken	14
1.4.3. Einzelvolumentechniken	14
1.4.3.1. Depth Resolved Surface Coil Spectroscopy (DRESS) (Kimmich 1987)	14
1.4.3.2. Stimulated Echo Acquisition Mode (STEAM) (Frahm 1987) Volume Selective Multipulse Spin-Echo Spectroscopy (VOSY) (Kimmich 1987)	15
1.4.3.3. Point Resolved Spectroscopy (PRESS) (Gordon 1984)	15
1.4.3.4. Image Selected In-Vivo Spectroscopy (ISIS) (Ordidge 1987)	15
1.4.4. Mehrvolumentechniken	15
1.4.4.1. Chemical Shift Imaging (CSI) (Brown 1982)	16
1.5. Zellbiochemische Grundlagen	18
1.6. Energiestoffwechsel des Herzens	19
1.6.1. Physiologie	19
1.6.2. Pathologie	20
1.6.3. Pathogenese und klinische Symptomatik der hypertensiven Herzkrankheit	20
1.6.4. Pathogenese und klinische Symptomatik der dilatativen Herzkrankheit	23
1.7. Zielsetzung	24
2. Material und Methoden	
2.1. Technische Eigenschaften der Untersuchungsgeräte	25
2.1.1. MR-Tomograph	25
2.1.2. Spulensystem	25
2.2. Vorbereitung der Messung	26
2.3. Verwendete Sequenzen und Aufnahmetechniken	26
2.3.1. Spektroskopie	26
2.3.2. Bildgebung	27
2.4. Auswertung der Daten	27

2.5.	Auswerteverfahren	27
2.5.1.	Semiquantitative Auswerteverfahren	28
2.5.1.1.	Auswerteverfahren „LUISE“	29
2.5.1.2.	Auswerteverfahren „AMARES“	29
2.5.2.	Quantitative Auswerteverfahren	30
2.5.2.1.	Auswerteverfahren „SLOOP“	30
2.6.	Korrekturen	31
2.6.1.	NOE Korrektur	31
2.6.2.	Blutkorrektur	32
2.6.3.	Sättigungskorrektur	34
2.7.	Probanden und Patienten	35
2.7.1.	Probandenstudien	36
2.7.1.1.	Spezielle Einschluß-/Ausschlußkriterien	36
2.7.1.2.	Aufbau der Probandenstudie	36
2.7.1.2.1.	Probandengruppe I	36
2.7.1.2.2.	Probandengruppe II	36
2.7.1.2.3.	Probandengruppe III	36
2.7.1.2.4.	Probandengruppe IV	36
2.7.1.2.5.	Probandengruppe V	37
2.7.1.2.6.	Probandengruppe VI	37
2.7.1.2.7.	Probandengruppe VII	37
2.7.2.	Patientenstudien	37
2.7.2.1.	Patientenstudie I (hypertensive Herzkrankheit, HHD)	38
2.7.2.1.1.	Spezielle Einschluß-/Ausschlußkriterien	38
2.7.2.1.2.	Medikamention der Patientenstudie I (HHD)	39
2.7.2.2.	Patientenstudie II (dilatative Herzkrankheit, DCM)	39
2.7.2.2.1.	Spezielle Einschluß-/Ausschlußkriterien	39
2.8.	Statistische Auswertung	40
3.	Ergebnisse	
3.1.	Optimierung der 3D-CSI Untersuchungstechnik	41
3.2.	Bestimmung der NOE Verstärkungsfaktoren	43
3.3.	Bestimmung der Normalwerte für das PCr/ γ -ATP Metabolitenverhältnis im gesunden Myokard	47
3.4.	Bestimmung der Intra/Interobservervariabilität der Auswerteverfahren „LUISE“ und „AMARES“	50
3.5.	Bestimmung der Absolutkonzentrationen von PCr und γ -ATP mittels „SLOOP“	51
3.5.1.	Metabolitenkonzentrationen	51
3.6.	Bestimmung der Intra/Interobservervariabilität von „SLOOP“	54
3.7.	Altersabhängigkeit des Energiestoffwechsels	55
3.7.1.	Alterstruktur der untersuchten Probanden	55
3.7.2.	Metabolitenverhältnisse und Metabolitenkonzentrationen im Altersverlauf	57
3.8.	Energiestoffwechsel und linksventrikuläre Funktionsparameter bei HHD	61
3.8.1.	Metabolitenverhältnisse und Metabolitenkonzentrationen	61
3.8.2.	Linksventrikuläre Funktionsparameter	63
3.9.	Energiestoffwechsel bei DCM	65
3.9.1.	Metabolitenverhältnisse und Metabolitenkonzentrationen	65
3.9.2.	Energiestoffwechsel bei Patienten mit DCM unter medikamentöser Therapie	67

4. Diskussion	
4.1. Klinische Möglichkeiten zur Erfassung des Herzstoffwechsels	69
4.2. Semiquantitative Erfassung von Normalwerten	79
4.3. Quantitative Erfassung von Normalwerten	80
4.4. Einfluss von Alterungsprozessen auf den Energiestoffwechsel	82
4.5. Globale Herzmuskelerkrankungen und Energiestoffwechsel - Hypertrophie	84
4.6. Globale Herzmuskelerkrankungen und Energiestoffwechsel - Dilatation	86
4.7. Limitationen und Ausblick auf weitere Entwicklungen	87
5. Zusammenfassung	89
6. Referenzen	92
Anhang	
Positionen A-I	102
Wissenschaftliche Arbeiten	111
Danksagung	
Lebenslauf	

Verzeichnis der häufig verwendeten Abkürzungen

2D	2-dimensional
3D	3-dimensional
AG	Altersgruppe
AKE	Aortenklappenersatz
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	body-mass Index
CO	cardiac output
CSI	chemical shift imaging
DCM	dilatative Herzkrankheit
DPG	Diphosphoglycerat
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
ESV	endsystolisches Volumen
FID	free induction decay, freier induzierter Zerfall
FOV	field of view, Bildfeld
FT	Fouriertransformation
HEP	hochenergetische Phosphate
HF	Hochfrequenz
HHD	hypertensive Herzkrankheit
HMV	Herzminutenvolumen
KHK	koronare Herzkrankheit
mATP	mittleres ATP
MRS	Magnetresonanz Spektroskopie
MRT	Magnetresonanz Tomographie
MV	Metabolitenverhältnis
NAD	Nicotinamidadenindinucleotid
NOE	nuclear Overhauser enhancement, nukleare Overhauser Verstärkung
PSF	point spread function, Punkt zu Bild Funktion
PCr	Phosphokreatin
PDE	Phosphodiester
P _i	anorganisches Phosphat
PME	Phosphomonoester
PPA	Phenylphosphorsäure
ppm	parts per million (10 ⁻⁶)
RFS	Resonanzfrequenzspektrum
SD	Standardabweichung
SNR	signal to noise ratio, Signal zu Rausch Verhältnis
T	Tesla
Voxel	volume of interest, Untersuchungsvolumen

1. EINLEITUNG

1.1. Historische Entwicklung

Das Phänomen der Magnetresonanz (MR) wurde 1939 erstmalig von Rabi et al. [86] beschrieben. Die zugrundeliegenden Zusammenhänge des Kernspins und der Larmorfrequenz wurden von Bloch [13] und Purcell [85] entdeckt, die zusammen für ihre Entdeckungen und Erkenntnisse zu diesem Thema 1952 den Nobelpreis erhielten. In den folgenden Jahren wurden die Erkenntnisse für Fragestellungen in der Chemie und in der Physik genutzt. Dabei gelang es mit der Technik der Magnetresonanz Spektroskopie (MRS), nichtinvasiv Aussagen über die chemische Zusammensetzung verschiedener Stoffe zu erhalten. Für die Molekülstrukturanalyse in der Chemie ist die MRS ein wichtiges Werkzeug geworden. Bedingt durch technische Limitationen war der Einsatz der MRS am Menschen viele Jahre eingeschränkt. Durch die Entwicklung leistungsfähigerer MR-Systeme und der Verbesserung der Nachbearbeitungsmöglichkeiten konnte die Reproduzierbarkeit und die Aussagekraft der erzielbaren Ergebnisse entscheidend verbessert werden und so ein nichtinvasiver Einblick in den biochemischen Aufbau und den Stoffwechsel von Organen ermöglicht werden.

Dabei wurde die Verwendung der magnetischen Resonanz als bildgebendes Verfahren für medizinische Fragestellungen durch Lauterbur [58], der das Problem der Ortskodierung löste, ermöglicht.

In der Folgezeit entwickelte sich im Verlauf der 80er und 90er Jahre die Magnetresonanztomographie (MRT), die sowohl die Bildgebung (Magnetresonanz Imaging - MRI) wie auch die metabolische Darstellung (MRS) umfasst und zu einem der wichtigsten diagnostischen Verfahren in der Medizin geworden ist.

1.2. Physikalische Grundlagen

1.2.1. Kernspin

Elementarteilchen wie Protonen und Neutronen besitzen Grundeigenschaften, zu denen der Eigendrehimpuls oder Spin und das magnetische Moment gehören. Hat ein Kern eine ungerade Protonen- bzw. Neutronenzahl (ungerade Nukleonenzahl), so besitzt er einen resultierenden Kernspin und damit ein magnetisches Moment [1].

Betrachtet man ein Ensemble von Kernen mit einem Kernspin bzw. einem magnetischen Moment, so erfolgt deren Orientierung untereinander rein statistisch. Unter Einfluß eines äußeren Magnetfeldes B_0 kommt es zu einer Orientierung der Kernspins. Die Anzahl der möglichen quantenmechanischen Orientierungen wird über die Spinquantenzahl für jedes Element definiert. Teilchen mit Spin $\frac{1}{2}$ können quantenmechanisch zwei Zustände annehmen, eine parallele oder eine antiparallele Orientierung zum äußeren Magnetfeld B_0 . Die statistische Verteilung der beiden Ausrichtungsmöglichkeiten ist durch die Boltzmann-Verteilung vorgegeben (Gl. 1.).

$$n_{\uparrow} / n_{\downarrow} = e^{-\Delta E / k \cdot T}$$

n : Besetzungszahl der Energieniveaus

\uparrow : antiparallel

\downarrow : parallel

ΔE : Energiedifferenz

k : Boltzmann-Konstante = $1,38054 \cdot 10^{-23}$ J/ K

T : Temperatur

Gl.1.: Boltzmann-Verteilung

Der parallele Zustand ist der energieärmere Zustand. Dem Bestreben der magnetischen Kernmomente diesen Zustand anzunehmen, steht jedoch die thermische Energie entgegen, so dass es zur Ausbildung eines Gleichgewichtes mit Bevorzugung des energieärmeren Zustandes kommt. Makroskopisch kann ein Ensemble aus Kernen mit magnetischem Moment durch die Nettomagnetisierung betrachtet werden. Mikroskopisch betrachtet kompensieren

sich parallele und antiparallele Kernmomente zum größten Teil, da jedoch der energieärmere, parallele mehr besetzt ist, resultiert eine geringe aber meßbare Nettokernmagnetisierung. Zur besseren Betrachtung der Magnetisierung wird folgendes Koordinatensystem eingeführt (Abb.1.1.):

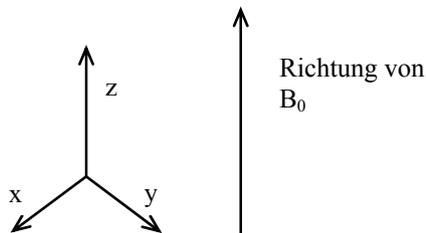


Abb.1.1. vereinfachtes Bezugssystem zur Betrachtung der Magnetisierung

Dieses Bezugssystem besitzt drei Achsen (x;y;z). Zwischen jeweils 2 dieser Achsen liegen die nach ihnen benannten Ebenen (z.B. xy-Ebene). Die xy-Ebene wird als Transversalebene bezeichnet, während die z-Richtung die Longitudinalrichtung darstellt. Das äußere Magnetfeld wird in z-Richtung angelegt und die resultierende Magnetisierung zeigt entsprechend der obigen Ausführung ebenfalls in z-Richtung.

1.2.2. Präzession

Näher betrachtet richten sich die Spins nicht parallel oder antiparallel zum äußeren Magnetfeld aus, sondern führen eine Präzessionsbewegung um die Richtung des äußeren Magnetfeldes aus. Diese Präzessionsbewegung erfolgt in Analogie zu einem Kreisel im Erdmagnetfeld (Abb1.2.).

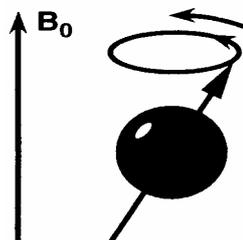


Abb. 1.2. Veranschaulichung der Präzession

Die Frequenz, mit der ein Kern um die Feldlinien des äußeren Magnetfeldes rotiert, wird als Präzessions- (Lamor-) Frequenz (Tab. 1.) bezeichnet. Diese Präzessionsfrequenz ist direkt

proportional zur Stärke des äußeren Magnetfeldes. Die Proportionalitätskonstante ist das substanzspezifische gyromagnetischen Verhältnis. Die Lamorgleichung (Gl.2.) beschreibt den Zusammenhang.

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0$$

ω_0 : Präzessionsfrequenz (Hz)

γ : gyromagnetisches Verhältnis (Hz * T⁻¹)

B_0 : Stärke des externen Magnetfeldes (T)

Gl.2. Lamor-Gleichung

Tab.1. wichtige Elemente und ihre MR relevanten Parameter [35]

Element	Gehalt im menschl. Körper (%)	MRS-sensitives Isotop	Natürliche Häufigkeit (%)	MRS-(Lamor-) Frequenz (MHz) im Feld von 1T
Wasserstoff	10,2	¹ H	99,98	42,57
Stickstoff	3,4	¹⁵ N	0,36	4,31
Phosphor	1,2	³¹ P	100,00	17,23
Kalium	0,3	³⁹ K	93,08	2,98

Bei der Einstrahlung eines Hochfrequenz (HF)-Pulses, der genau die Frequenz der entsprechenden Kernsorte besitzt, kommt es zu einer Energieübertragung auf die Kerne. Dadurch entsteht zum einen eine Umverteilung der Spins auf die verschiedenen Energieniveaus (parallel oder antiparallel) und damit eine Änderung der longitudinalen Magnetisierung. Zum anderen erfolgt gleichzeitig eine Synchronisation aller Spinpräzessionen, wodurch eine transversale Magnetisierung entsteht. Diese präzediert ebenfalls mit der Lamorfrequenz. Entsprechend der Energieübertragung auf das System, respektive Änderung der longitudinalen Magnetisierung und Synchronisation, entsteht eine resultierende makroskopische Magnetisierung, die um einen bestimmten Winkel, den Flipwinkel, aus der ursprünglichen z-Richtung ausgelenkt wird.

Das Phänomen der Anregung eines Spins durch einen Anregungspuls wird als magnetische Resonanz bezeichnet.

1.2.3. Meßprinzip

In Abb. 1.3. wird das Meßprinzip der magnetischen Resonanz beschrieben. Die nach der Anregung vorliegende Transversalmagnetisierung M_{xy} kann in eine x- und in eine y-Komponente zerlegt werden. Erfolgt die Anordnung einer Meßspule derart, dass ihre Längsrichtung in x-Achse zeigt, so kann die x-Komponente dort eine sinusförmige Spannung entsprechend dem Induktionsgesetz erzeugen.

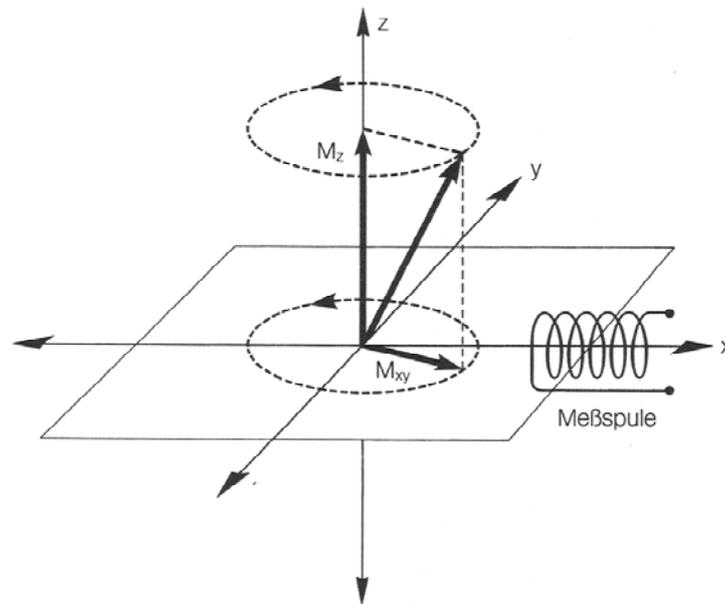


Abb. 1.3. Meßprinzip der magnetischen Resonanz (Erklärung im Text)

1.2.4. Relaxation

Nach dem Wegfall des einstrahlenden HF-Pulses, strebt das präzedierende Kernensemle wieder den energetisch günstigeren Gleichgewichtszustand an. Diesen Vorgang nennt man Relaxation. Da die einzelnen Spins sowohl miteinander als auch mit den umgebenden Molekülen in Wechselwirkung stehen, kann man verschiedene Relaxationen unterscheiden.

1.2.5. T_1 -Relaxation (Spin-Gitter-Relaxation)

Die T_1 -Relaxation ist die Rückkehr der Spins in z-Richtung. Diese Rückkehr (das zeitliche Anwachsen der Magnetisierung M_z), folgt einem zeitlich exponentiellen Verlauf. Die Relaxationszeit T_1 ist diejenige Zeit, nach der 63,21% ($1 - e^{-1} = 0,6321$) der ursprünglichen Magnetisierung in M_z Richtung wieder erreicht worden ist. Die potentielle Energie, die der Kernspin in der transversalen Magnetisierung durch die Anregungsenergie besitzt, wird beim

Zurückklappen in die Längsmagnetisierung in Form von thermischer Energie an die Umgebung der einzelnen Spins, dem „Gitter“, abgegeben (Abb. 1.4.).

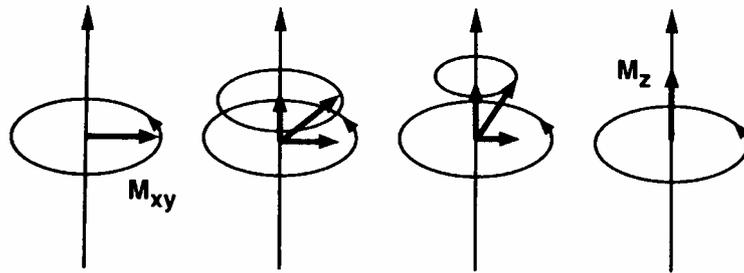


Abb. 1.4. Veranschaulichung der T_1 -Relaxation (Erklärungen im Text)

Nach vollständiger Relaxation gilt: $M_z = M_0$ und $M_{xy} = 0$. Die unterschiedliche T_1 -Relaxation von verschiedenen Geweben wird zur Erzeugung von Kontrasten in der Bildgebung ausgenutzt. Gewebe mit schneller T_1 -Relaxation können eher als Gewebe mit langsamer T_1 -Relaxation wieder voll angeregt werden, und geben deshalb bei kurzer Repetitionszeit (T_R) mehr Signal (=heller).

1.2.6. T_2 -Relaxation (Spin-Spin Relaxation)

Die T_2 -Relaxation ist der Zerfall der Magnetisierung in der xy-Ebene (Aufhebung der Phasenkohärenz). Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der Transversalmagnetisierung nach dem Ende der Einstrahlung des Anregungspulses, dann fällt folgendes auf: unmittelbar danach präzediert das gesamte Spinkollektiv in Phase (dies bedeutet, dass die Geschwindigkeit und die Richtung untereinander identisch ist). Durch Wechselwirkungen der Spins untereinander, kommt es im zeitliche Verlauf zu Phasenfluktuationen. Dies führt zu einem zeitlich exponentiellen Verlust des Betrages des resultierenden Magnetisierungsvektors in der xy-Ebene (Abb. 1.5.).

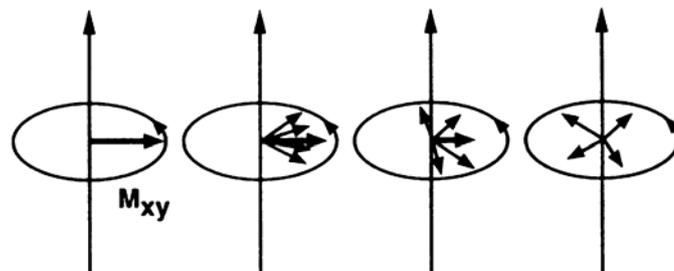


Abb. 1.5. Veranschaulichung der T_2 -Relaxation (Erklärungen im Text)

1.2.7. T_2^* -Relaxation (effektive Querrelaxation)

In realen Magnetfeldern bestehen immer Magnetfeldinhomogenitäten. Dies führt dazu, dass die einzelnen Spins mit leicht unterschiedlichen Frequenzen präzedieren. Die Dephasierung der Spins in der xy-Ebene wird also nicht nur von den zur T_2 -Relaxation führenden Effekten bestimmt, sondern auch noch von zusätzlichen Zeitkonstanten. Die Dephasierung in der xy-Ebene findet unter realen Bedingungen mit der T_2^* -Relaxation statt. Im Vergleich mit der oben beschriebenen Spin – Gitterrelaxationszeit T_1 ist zu bemerken, dass T_2^* kürzer als T_1 und T_2 ist. T_2^* beschreibt damit auch die Linienverbreiterungen in einem Spektrum. Gewebeeigenschaften (Relaxation) und Geräteeigenschaften (z.B. der Einsatz von lokalen Shimspulen zum Ausgleich von Magnetfeldinhomogenitäten) beeinflussen sie dementsprechend. Entscheidend ist unter anderem die Mobilität des interessierenden Moleküls. Kleine, bewegliche, in Lösung befindliche Moleküle ergeben scharfe Resonanzlinien, während Moleküle, die sich in größeren Strukturen wie DNS oder Membranen befinden und damit immobilisiert sind, nur sehr breite und dementsprechend flache Signale erzeugen.

Zusammenfassend ist zu sagen: je größer die Inhomogenität des Magnetfeldes ist, desto schneller kommt es zur Dephasierung und um so schlechter ist die erreichbare spektrale Auflösung.

1.2.8. Free Induction Decay (FID)

Die in der Meßspule induzierte Wechsellspannung kann als abfallende Sinusschwingung mit der Larmorfrequenz gesehen werden. Diese abfallende Sinusschwingung wird als freier induzierter Zerfall (free induction decay, FID) bezeichnet. Befinden sich im Meßvolumen Kerne mit unterschiedlichen Frequenzen, kommt es zu Überlagerungen oder Interferenzen dieser Schwingungen.

Um Aussagen über die Zusammensetzung des FID machen zu können, muss eine Frequenzanalyse, die Fouriertransformation (FT), angewandt werden. Als Ergebnis der FT erhält man die Frequenzen und die Amplituden der beteiligten Sinusschwingungen, die nun als Resonanzfrequenzspektrum (RFS) aufgetragen werden können. Da der FID eine Funktion der Zeit und das RFS eine Funktion der Frequenz ist, bezeichnet man die Darstellung auch als Zeit- bzw. Frequenzdomäne. FID und RFS besitzen denselben Informationsgehalt (Abb. 1.6.).

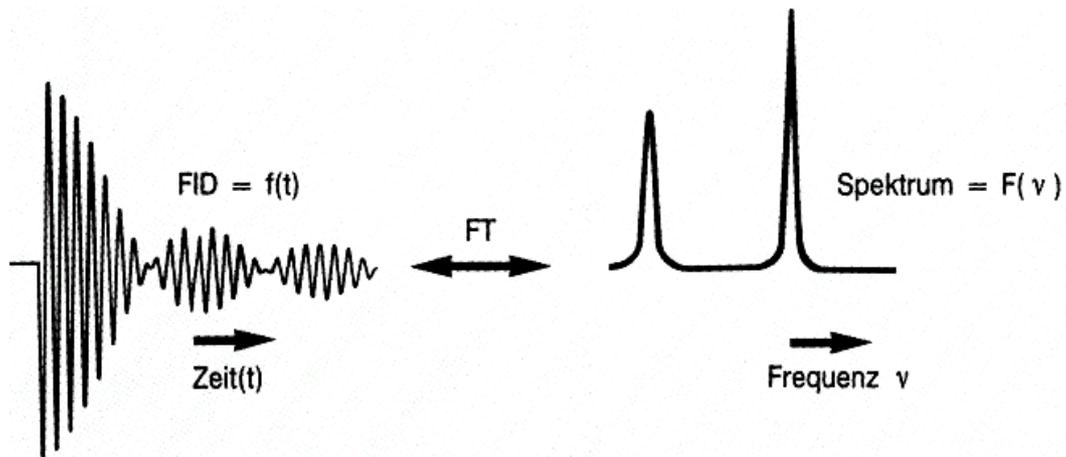


Abb. 1.6. Gegenüberstellung von FID und RFS (Spektrum)

Beide Darstellungen können durch die Fouriertransformation (FT) in einander überführt werden [39].

Ein typisches FID einer ^{31}P -MRS Messung des menschlichen Herzens (24jähriger herzgesunder Proband) zeigt Abb. 1.7.

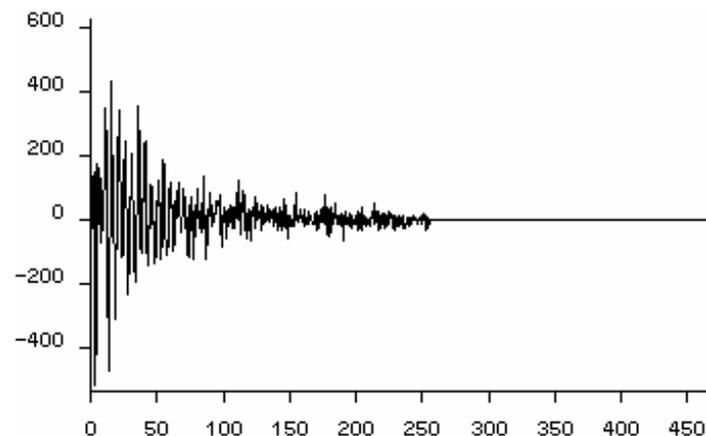


Abb.1.7. Darstellung eines typischen FID einer ^{31}P -MRS Messung am menschlichen Herzen

Integriert man nun die Fläche unter den einzelnen Peaks des RFS, so ist das erhaltene Flächenintegral \int_{Peak} proportional zu der Anzahl der angeregten Kerne dieser speziellen Lamorfrequenz. Dieses Verfahren zur Messung der angeregten Kerne einer bestimmten Lamorfrequenz wird als Magnetresonanz Spektroskopie (MRS) bezeichnet.

1.2.9. Chemische Verschiebung

Jeder Kernsorte ist über das gyromagnetische Verhältnis eine feste Larmorfrequenz bei einem bestimmten einwirkenden Magnetfeld zugeordnet. In Abhängigkeit von der Molekülstruktur, in die der Kern eingebaut ist, kommt es durch die Elektronen dieses Moleküls zu einer geringfügigen Änderung des am Ort des Kerns wirkenden äußeren Magnetfeldes. Dieses lokale Magnetfeld B_{lokal} setzt sich zusammen aus $B_{\text{lokal}} = B_0 - \delta_k B_0$ (wobei δ_k als Abschirmfaktor bezeichnet wird und B_0 das von außen angelegte Hauptmagnetfeld ist). Das führt dazu, dass gleiche Kerne in unterschiedlich zusammengesetzten Molekülen gering unterschiedliche Larmorfrequenzen aufweisen. Diese werden in einem detektierten Resonanzfrequenzspektrum ebenfalls als Frequenzunterschiede sichtbar. Man gibt diese Resonanzfrequenzunterschiede, und damit die chemische Verschiebung, relativ in ppm (d.h. parts per million, bedeutet Vielfaches von 10^{-6}) gegenüber einer internen oder externen Referenz an. Die Wahl dieser frequenzunabhängigen Skala führt dazu, dass Spektren einer Substanz, die bei verschiedenen Feldstärken aufgenommen wurde, die gleiche chemische Verschiebung, angegeben in ppm, aufweisen. Der Frequenzunterschied, angegeben in Hz, ändert sich dagegen entsprechend mit der Feldstärke. Molekülstrukturen können also anhand ihrer Position im Resonanzfrequenzspektrum und durch ihre charakteristische Variation der Resonanzfrequenz (durch Änderung des lokalen Magnetfeldes) identifiziert werden [2].

1.2.10. Spin-Spin Kopplung

Die lokale Frequenz wird nicht nur von den umgebenden Elektronen, sondern auch von den umgebenden Protonen beeinflusst. In der Umgebung des Atomkerns befinden sich weitere Kerne mit magnetischem Moment. Diese treten miteinander in Wechselwirkung. Sind die Kerne der gleichen Art (gleiche Nukleonenzahl), dann spricht man von homonuklearer Kopplung. Unterscheiden sie sich jedoch, liegen dementsprechend verschiedene Isotope des Elements bzw. Mitglieder anderer Elementgruppen vor, spricht man von heteronuklearer Kopplung. Kopplungsphänomene führen zur Aufspaltung des Resonanzsignals, zur Multipllettbildung. Für den Fall, dass die koppelnden Kerne magnetisch äquivalent und gleiche Larmorfrequenz besitzen (also in identischen Molekülstrukturen eingebaut sind) kommt es nicht zur Aufspaltung.

Zusätzlich zur Elektronendichte hängt das am Kernort wirkende Magnetfeld auch noch von der Orientierung der Spins der Nachbaratome ab. Daraus ergibt sich die Zahl der Resonanzsignale (Gl.4.):

$$2n \times I + 1$$

n = Zahl der benachbarten Atomkerne

I = Spinquantenzahl

Gl.4.: Formel zur Berechnung der Resonanzsignale

Zwei benachbarte Kerne koppeln mit der Spin-Spin-Kopplungskonstanten J. Diese ist unabhängig von der magnetischen Feldstärke B_0 und kann deshalb absolut in Hz angegeben werden.

Kommen in einem Spektrum zwei benachbarte Resonanzlinien vor, können dies zwei Singulettsignale zweier nicht koppelnder Kerne mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung, als auch ein Duplett aufgrund eines Kernes, der mit einem anderen Kern koppelt, sein. Eine Unterscheidung wird möglich durch eine Veränderung des einwirkenden Magnetfeldes. Bleibt der absolute Linienabstand in Hz gleich, liegt eine Kopplung vor, bleibt der relative Linienabstand in ppm gleich, liegt eine chemische Verschiebung vor.

1.3. ^{31}P - Magnetresonanzspektroskopie

1.3.1. Das Phosphorspektrum des menschlichen Herzens

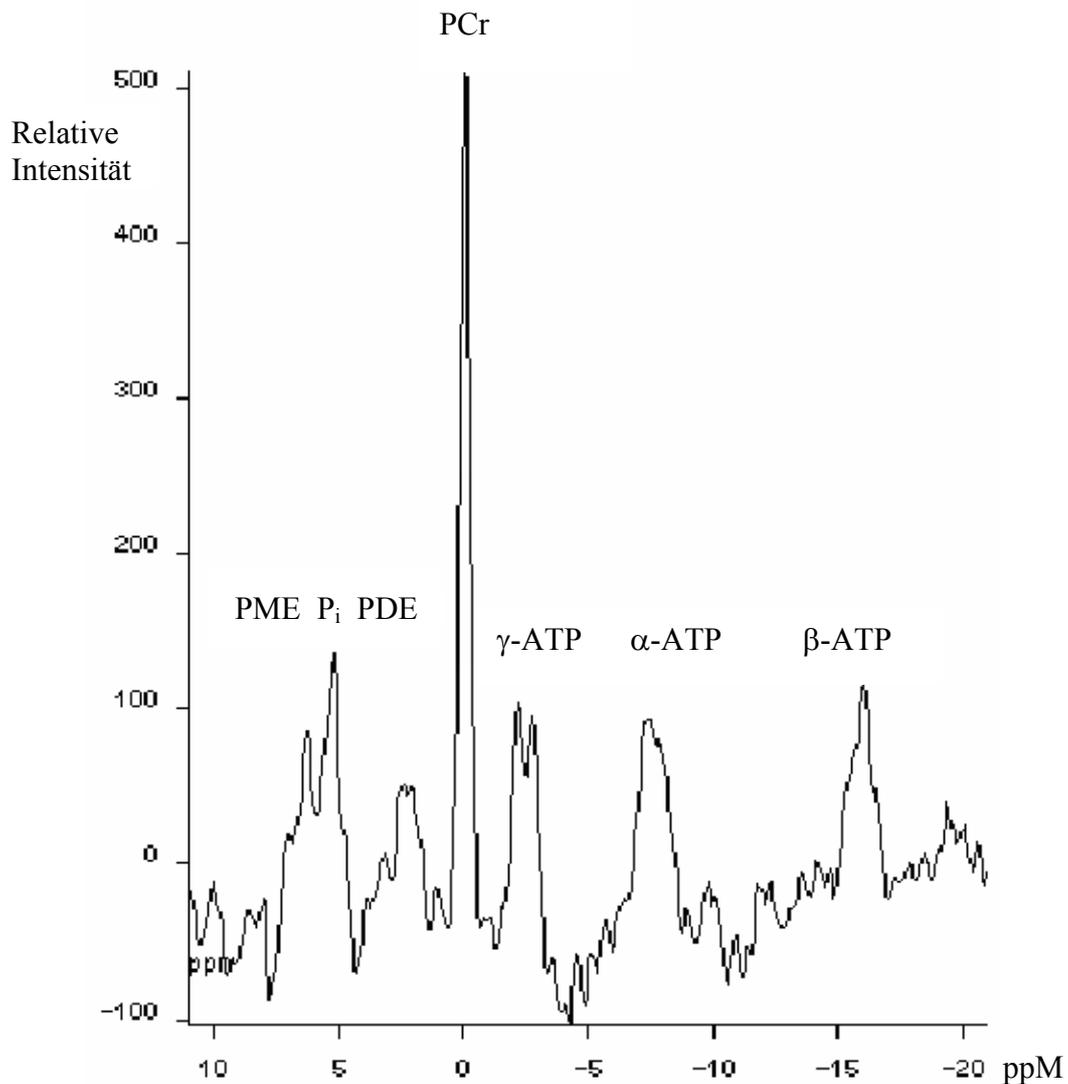


Abb. 1.8. Phosphorspektrum des menschlichen Herzens (Voxelgröße 25 ml, gesunder Proband)

Ein mittels MRS akquiriertes Phosphorspektrum aus einem gesunden Herzmuskel zeigt Abb. 1.8. Es lassen sich 11 Metabolitenspitzen (Peaks) diskriminieren. Die Nummer der Peaks wird von links nach rechts gelesen. Als Referenzwert gilt der Peak 4 (PCr), der dem Abszissenwert 0 ppm zugeordnet wird. Peak 1 umfaßt die Phosphomonoester (PME). Diese sind Metabolite, in denen das Phosphat in einer Esterbindung an einen Molekülrest gebunden ist. Im

wesentlichen handelt es sich um Triose- und Hexosephosphate der Glykolyse, Pentosephosphate und um Ausgangsprodukte der Zellmembransynthese. Die *in vivo* Resonanz liegt bei 6,1 – 7,5 ppm. Im Peak 2 stellt sich teilweise die Resonanzlinie des anorganischen Phosphats (P_i) da. Die chemische Verschiebung des P_i läßt Rückschlüsse auf den pH-Wert zu [66]. Die *in vivo* Resonanz liegt zwischen 4,5 – 5,3 ppm. Dabei unterliegt jedoch zusätzlich den Peaks 1 und 2 das 2,3-Diphosphoglycerid (2,3-DPG) das in großen Mengen in den Erythrozyten vorliegt. Das 2,3-DPG Signal besteht aus einer Multiplett-Struktur, deren Resonanzen bei 6,7 und 5,6 ppm liegen. Der geringe spektrale Abstand zum P_i -Signal und die Breite des 2,3-DPG Signals erschweren eine Unterscheidung der Resonanzlinien. In der vorliegenden Arbeit wird der Peak 1 als PME Resonanz und der Peak 2 als P_i Resonanz bezeichnet. Es muß jedoch beachtet werden, dass 2,3-DPG einen entscheidenden Anteil zum Signal mit hinzuträgt. Die Amplitude der Peaks 1 und 2 läßt Rückschlüsse über den Grad der Blutkontamination zu.

Peak 3 stellt die Gruppe der Phosphodiester da. In dieser Gruppe ist das Phosphor über zwei Esterbindungen an einen Molekülrest gekoppelt. Typischerweise kommen die Phosphodiester in Membranlipiden und in Membranabbauprodukten vor. Peak 4 stellt die Resonanzlinie des Phosphokreatin (PCr) da. PCr wird in Kap. 1.6. ausführlich besprochen. Die verbleibenden Peaks 5 – 11 stellen die unterschiedlichen Resonanzlinien des ATP da. Die 3 Phosphatgruppen des ATP sind untereinander über Anhydridbindungen aneinander gekoppelt. Nur die γ -Phosphatgruppe besitzt lediglich eine Anhydridbindung. Die Resonanzlinie der γ -Phosphatgruppe liegt zwischen -2 bis -4 ppm. Die benachbarte β -Phosphatgruppe führt durch die Spin-Spin Kopplung zum Aufspalten der γ -Phosphatgruppe in die Peaks 5 und 6.

Die β -Phosphatgruppe besitzt 2 Anhydridbindungen. Typischerweise liegt die Resonanzlinie bei -16 ppm. Die benachbarten α - und γ -Phosphatgruppen bedingen eine Aufspaltung in die Peaks 9, 10 und 11, da die Kopplungskonstanten annähernd gleich sind (16Hz). Die einzelnen Peaks stehen im Verhältnis 1:2:1 zueinander.

Die α -Phosphatgruppe besitzt eine Anhydridbindung zur β -Phosphatgruppe und eine Esterbindung an ein organisches Molekül. Die chemische Verschiebung liegt bei -7,5 bis -8,3 ppm. Die benachbarte β -Phosphatgruppe bedingt die Resonanzlinienaufspaltung in die Peaks 7 und 8. Zur Resonanzlinie tragen *in vivo* auch NAD^+ und NADH bei, so dass Korrekturen bei der Quantifizierung notwendig werden [24].

1.3.2. Nachweisbarkeit

Die am häufigsten *in vivo* vorkommende MR empfindliche Kernsorte, Wasserstoff ^1H , dient als Referenz für die andere Kernsorten und erhält die relative Empfindlichkeit 1. Im Vergleich dazu besitzt ^{31}P eine Empfindlichkeit von 0,06. Dies hat entscheidenden Einfluß auf die Qualität des Signals (Signal zu Rausch Verhältnis / Signal to noise ratio [SNR]) und damit auf die erreichbare räumliche Auflösung und limitiert dadurch die Größe des untersuchten Volumens (Voxel). Die geringe Empfindlichkeit von ^{31}P läßt sich durch die Verwendung der nuklearen Overhauser Verstärkung (nuclear Overhauser enhancement [NOE]) verbessern [20].

1.3.3. Nukleare Overhauser Verstärkung (NOE)

Der NOE stellt eine Möglichkeit da, die geringe Sensitivität des Phosphor NMR Signals zu steigern. Dies erfolgt durch Übertragung von Magnetisierung von Wasserstoff ^1H auf Phosphor ^{31}P . Dieser Effekt wird mittels Sättigung von Wasserstoff ^1H und nachfolgender dipolarer Relaxation erreicht; der Effekt benötigt einige Sekunden bis zum Entstehen. Es gibt einen theoretisch erreichbaren Signalgewinn, die eigentliche Verstärkung ist aber von verschiedenen Komponenten abhängig. Deshalb sollten die Verstärkungsfaktoren der gemessenen Metabolitenamplituden experimentell bestimmt werden.

Die max. theoretische Verstärkung beträgt 124%, liegt aber *in vivo* etwa um 50%. Verantwortlich dafür sind z.B. die nicht homogene chemische Umgebung und ein nicht optimales spektroskopisches Experiment (für diese Entkopplung). Diese NOE Verstärkungsfaktoren sind unterschiedlich stark für PCr und ATP. Typische NOE Verstärkungsfaktoren liegen für PCr bei etwa 60% und für andere Phosphormetabolite um 30–50 % [15;17;20].

1.3.4. Magnetfeldhomogenität und Shim

Für die MRS ist eine hohe spektrale Auflösung eine wichtige Voraussetzung, die u.a. durch kleine Linienbreiten erreicht werden kann. Ermöglicht wird dies durch eine hohe Homogenität des Magnetfeldes im untersuchten Bereich. Technisch wird dies über lokale Shim-Spulen realisiert, mit denen das Magnetfeld für jede Untersuchung, d.h. für jeden Probanden/Patienten, neu angepaßt (homogenisiert) wird.

1.4. Lokalisierte Magnetresonanztomographie

1.4.1. Grundlagen der Ortskodierung

Für eine sinnvolle Anwendung der MRS *in vivo* muß dem gemessenen Signal eine Ortsinformation hinzugefügt werden. Moderne Kernspintomographen besitzen zusätzlich zu ihrem Hauptmagnetfeld sogenannte Gradientenspulen. Diese erlauben es dem primären Hauptmagnetfeld senkrecht zueinander stehende Magnetfeldgradienten zu überlagern, d.h. ortsabhängig das einwirkende Magnetfeld zu verändern. Durch den in Gl.1. beschriebenen Zusammenhang ändert sich damit auch die Resonanz-(Lamor)Frequenz des Kernspins ortsabhängig. Somit erhält das Frequenzspektrum eine räumliche Information.

1.4.2. Lokalisierungstechniken

Lokalisierungstechniken lassen sich in Einzelvolumentechniken und Mehrvolumentechniken unterscheiden. Unabhängig von der Art der Lokalisierung, muß sich jede der verwendeten Lokalisierungstechniken mit folgenden Problemen auseinandersetzen:

- Partialvolumeneffekt, d.h. das untersuchte Voxel besteht nur zum Teil aus der untersuchten Region und enthält auch Anteile von anderen anatomischen Strukturen
- voxel-bleeding, d.h. Kontamination des Zielvoxelsignals mit Signalanteilen aus anderen Voxeln

1.4.3. Einzelvolumentechniken

Hinter den Einzelvolumentechniken steht die Überlegung, nur aus einem gewünschten Volumen Signal zu erhalten. Dies wird durch verschiedene Meßtechniken erreicht, die im folgenden kurz beschrieben werden.

1.4.3.1. Depth Resolved Surface Coil Spectroscopy (DRESS) (Kimmich 1987)

Die Ortselektion erfolgt mittels eines schichtselektiven Pulses unter gleichzeitiger Einwirkung eines B_0 -Feld Gradienten mit anschließender Refokussierung. Die selektierte Schicht kann durch Kenntnis des Anregungsprofils der Spule genauer ausgelesen werden [49].

1.4.3.2. Stimulated Echo Acquisition Mode (STEAM) (Frahm 1987) Volume Selective Multipulse Spin-Echo Spectroscopy (VOSY) (Kimmich 1987)

Es erfolgt eine Schichtselektion in allen drei Raumrichtungen über B_0 -Feld Gradienten, mit sich jeweils anschließenden Pulsen. Signal kommt nur aus dem Volumina, das für alle drei Pulse sensitiv war und dementsprechend dem Schnittvolumen der drei angeregten Schichten entspricht. Es werden sogenannte stimulierte Echos ausgelesen [31,50].

1.4.3.3. Point Resolved Spectroscopy (PRESS) (Gordon 1984)

Auch hier findet eine Schichtselektion über drei B_0 -Feld Gradienten statt, mit dem Unterschied, dass Spin-Echos ausgelesen werden, wobei die Echo Zeiten länger als bei STEAM sind. Allerdings ist die Sensitivität dafür doppelt so groß [32].

1.4.3.4. Image Selected In-Vivo Spectroscopy (ISIS) (Ordidge 1987)

Ziel von ISIS ist, die Magnetisierung außerhalb des Meßvolumens zu zerstören und somit nur ein Signal aus dem interessierenden Volumen zu erhalten. Die Realisierung erfolgt dadurch, dass zunächst eine Anregung des gesamten Bereiches mit nachgeschalteter Auslesung erfolgt. In einem zweiten Schritt kommt es zur invertierten Anregung der interessierenden Schicht bei gleichfalls invertiertem Empfänger. Abschließend erfolgt eine Subtraktion der Signale voneinander, so dass sich prinzipiell die Umgebungssignale auf 0 reduzieren und lediglich das Signal aus dem Meßvolumen übrigbleibt. Dieses Verfahren wurde mehrfach erfolgreich eingesetzt, wird aber heutzutage von anderen Lokalisierungstechniken (CSI) aufgrund seiner Nachteile (großes Messvolumen (>50 ml), sehr anfällig für Patientenbewegungen) teilweise ersetzt [80].

1.4.4. Mehrvolumentechniken

Als Mehrvolumentechniken gelten Methoden, die über Gradientenselektionsverfahren mehrere Zielvolumina zur gleichen Zeit adressieren können, d.h. das später ausgewertete Meßvolumen (Voxel) entspricht nur einer Teilmenge des eigentlich akquirierten Volumens. Dies ermöglicht ein Nachbearbeiten der Position des Voxels durch Verschieben innerhalb des Gesamtvolumens entlang der Phasenkodierrichtungen. Realisiert wird dies über Multiplikation der FIDs mit Phasenfaktoren.

Auf diesem Gebiet gibt es mehrere Verfahren, von denen letztlich aber nur das Chemical Shift Imaging (CSI) von Bedeutung für die ^{31}P Spektroskopie ist.

1.4.4.1. Chemical Shift Imaging (CSI) (Brown 1982)

Durch Anlegen von Feldgradienten zwischen Anregung und Detektion wird bei CSI dem Signal eine Ortsabhängigkeit aufprägt. Dadurch ändert sich die Phase der detektierten Signale linear mit den Raumrichtungen der Gradienten. Durch sukzessive Änderung der Gradientenstärke und damit der lokalisierten Phasenveränderung der Phase, kann (wenn genügend Einzelexperimente durchgeführt werden) über eine (oder mehrere s.u.) sich anschließende Fouriertransformation das Signal orts aufgelöst werden. Es wird also das gesamte Signal n-fach unter geringfügige abweichenden Bedingungen für jede Dimension gemessen.

Für das CSI gibt es mehrere Möglichkeiten der Durchführung, die sich meistens durch die Anzahl der Phasenkodierrichtungen unterscheiden. Dementsprechend gibt es 1D, 2D und 3D-CSI. Für jede Phasenkodierrichtung muß eine Fouriertransformation durchgeführt werden um die Ortinformation zu erhalten. Anschliessend wird die Frequenzdomäne ebenfalls über FT aufgelöst.

nD-CSI bedeutet n-Dimensionen der Phasenkodierung = n+1 FourierTransformationen sind nötig. Demzufolge sind für ein 3D-CSI vier Fouriertransformationen nötig. Die Signale der einzelnen Phasenkodierschritte, in denen die Phasenkodiergradienten jeweils unter veränderten Werten geschaltet werden, werden in eine Datenmatrix geschrieben, deren Dimension über die Anzahl der Phasenkodierrichtungen definiert wird. Die Raumrichtungen dieser Matrix sind unterteilt in die Anzahl der Phasenkodierschritte in die jeweilige Phasenkodierrichtung. Bei einem 3D-CSI mit jeweils acht Phasenkodierschritten in jede Raumrichtung umfaßt die Datenmatrix dementsprechend $8 \times 8 \times 8 = 512$ Datenpunkte. Das entspricht der selben Anzahl von Einzelexperimenten (Anregungen). Wenn man nun 512 Einzelexperimente auf eine herzschatlaggetriggerte Messung bezieht, beläuft sich die Messzeit bei einer Pulsfrequenz von 70/min auf etwa 7,5 min. Um ein akzeptables Signal zu Rausch (signal to noise, SNR) Verhältnis zu erhalten, wird die Datenmatrix mehrmals aufgenommen und die jeweiligen Werte gemittelt. Bei einer Verdoppelung der Meßzeit steigt das SNR mit $\sqrt{2}$ ($\approx 1,41$)(Abb. 1.9.)[22].

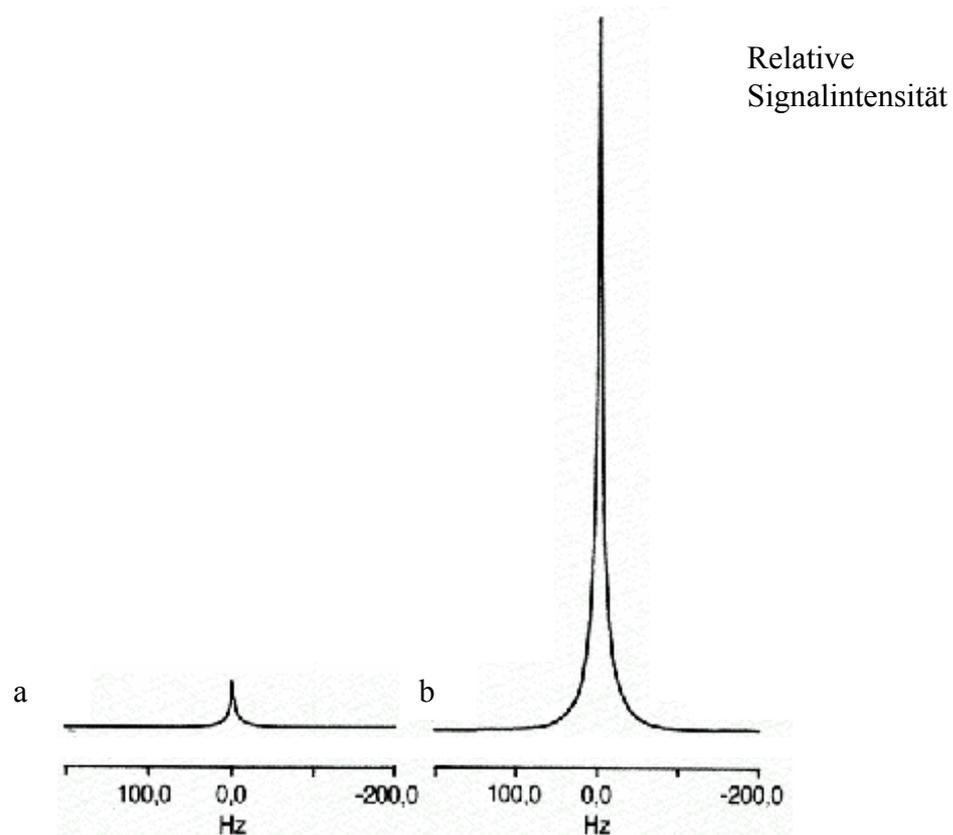


Abb. 1.9. Darstellung der Verstärkung des MR-Signals durch Verlängerung der Meßzeit bei gleichem Probenvolumen

a: Referenz nominal 1 Scan

b: 16 Scans

[modifiziert nach 35]

Bei Patientenuntersuchungen betragen die Messzeiten 25-30 Minuten. Die Dimensionen der Datenmatrix bedingen ein hohes Datenaufkommen, dies stellt entsprechende Anforderungen an die Hardware für die Nachbearbeitung.

Die Nachteile von CSI sind, dass sehr hohe Anforderungen an die Homogenität des Magnetfeldes gestellt werden. Im Vergleich zu Einzelvolumentechniken muß das B_0 Feld über ein größeres Volumen optimiert werden. Die Punktbildfunktion (PBF) beschreibt die Beeinflussung des Signals eines Voxel durch Signal aus den benachbarten Voxeln.

1.5. Zellbiochemische Grundlagen

Die Aufrechterhaltung des Lebens einer Zelle ist essentiell gekoppelt an energiekonsumierende Prozesse. Eine bedeutende Rolle spielen dabei die Prozesse zur Aufrechterhaltung des Membranpotentials. Die chemische Energie der Nahrung wird über den Citrat Zyklus (im Cytosol), die Atmungskette (in den Mitochondrien) und die oxidative Phosphorylierung (in den Mitochondrien) in die chemische Bindung der drei Phosphoratomme des Adenosintriphosphat (ATP; drei Phosphatgruppen, die über einen Ribosezucker an die Purinbase Adenin gebunden sind) eingebaut. Als ubiquitärer Energielieferant steht das ATP den Körperzellen zur Verfügung (Abb1.10.). Die hydrolytische Spaltung des ATP im Cytosol der Körperzellen nach der Formel $\text{H}_2\text{O} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{ADP} + \text{P}_i + \text{H}^+$ setzt die Energie wieder frei und ermöglicht so erst viele nachfolgende Reaktionen [52;53].

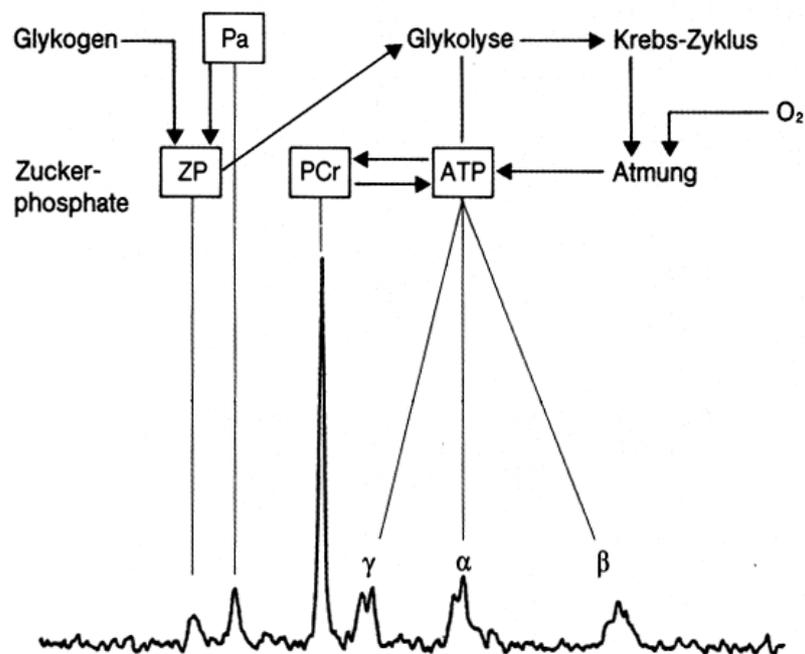


Abb. 1.10. [modifiziert nach 35]

Schematische Darstellung der energieliefernden Stoffwechselwege im menschlichen Organismus und ihre Beziehung zum ³¹P-MR Spektrum. P_a = P_i = anorganisches Phosphat

Rückkopplungsmechanismen steuern die mitochondriale Resynthese von verbrauchtem ATP. Wird eine rasche Resynthese benötigt, stehen andere Wege zur Verfügung. Sogenannte Phosphagene (mit ihrem wichtigsten Vertreter dem Phosphokreatin), die sich im Cytosol befinden, sind in der Lage, über einen durch die cytosolische Kreatinkinase katalysierten

Stoffwechselweg, ihren Phosphatrest auf ADP zu übertragen und dadurch eine rasche Resynthese zu gewährleisten (Gl 1.5.).



Gl. 1.5. Lohmann Reaktion zur Resynthese von ATP

1.6. Energiestoffwechsel des Herzens

1.6.1. Physiologie

Der Herzmuskel durchläuft bei gesunden Erwachsenen etwa 60 – 80 Kontraktionszyklen pro Minute. Ein Kontraktionszyklus setzt sich aus Systole und Diastole zusammen. Die Dauer der Systole ist in Ruhe als auch unter Belastung in etwa konstant, während sich die Diastole unter Belastung verkürzt und somit als Zeitpuffer für höhere Herzfrequenzen dienen kann. Ein Ausfall der Kontraktionen des Herzmuskels (Herzstillstand), dies ist gleichbedeutend mit der Unterbrechung der Sauerstoffversorgung des Gehirns, über länger als drei Minuten, kann zu irreversiblen Schädigungen am Zentralnervensystem führen. Die ständige und hohe Beanspruchung des Herzmuskels machen eine suffiziente Energieversorgung essentiell. Anatomisch wird der Herzmuskel über ein Koronararteriensystem versorgt, das unmittelbar oberhalb der Aortenklappe aus der Aortenwurzel entspringt.

Das ATP für den Energieverbrauch des Herzens wird unter normalen physiologische Umständen zu 40-70% aus freien Fettsäuren (Palmitate) über die β -Oxidation bereitgestellt, wobei allerdings Glucose (Umwandlung in Acetyl Coenzym A über Pyruvat) einen wichtigen alternativen Stoffwechselweg zur ATP Erzeugung darstellt. Myokardiales ATP wird über diese Stoffwechselwege in den myokardialen Mitochondrien gebildet. Teilweise wird dort auch die energiereiche Phosphatgruppe auf Kreatin mittels mitochondrialer Kreatinkinase übertragen. Für den molekularen Energiemetabolismus des Myokards spielt nach dem heutigen Erkenntnisstand der oben dargestellte „Phosphokreatin Shuttle“ eine herausragende Rolle. Die Resynthese von verbrauchtem ATP wird über bedarfsangepasste Signalmechanismen gesteuert, so dass die Konzentrationen der einzelnen Metabolite im gesunden Herzen über weite Belastungsbereiche konstant bleiben [3;5;16;21;40;42;99;67-69;78;102].

1.6.2. Pathologie

Durch die eingeschränkte Verfügbarkeit von Energiemetaboliten, z.B. durch insuffiziente Versorgung (koronare Herzkrankheit [KHK]), kann der Energiemetabolismus gestört werden. So kann es zu temporären Minderperfusionsen des Myokards kommen.

Auch in der Folge verschiedener systemischer pathophysiologischer Vorgänge (z.B. Hypertonus) kann der Energiemetabolismus durch dauerhaft gesteigerten Energiebedarf des Herzens gestört werden. Über längere Zeiträume können Kompensationsmechanismen zum Einsatz kommen, die eine normale Herzfunktion gewährleisten.

Der energetische Zustand einer Zelle (in diesem Fall Myofibrille) wird durch die Konzentrationen der energetischen Metabolite bzw. durch das Verhältnis ihrer Konzentrationen zueinander repräsentiert. Wichtige Parameter sind dabei das PCr und das ATP. Bei Bedingungen, die das Gleichgewicht zwischen Verbrauch und Resynthese stören und somit mehr Energie konsumiert wird als über die aerobe (mitochondrale) Resynthese bereitgestellt werden kann, sinkt als erster Parameter die PCr-Konzentration ab. Nachfolgend ist eine ATP Reduktion zu beobachten. Dieser Zusammenhang kann über das Equilibrium der Kreatinkinase Reaktion erklärt werden [3;5;25;40;42;51;67-69;78;94;99].

1.6.3. Pathogenese und klinische Symptomatik der hypertensiven Herzkrankheit

Die hypertensive Herzkrankheit entsteht auf der Basis einer systemischen arteriellen Hypertonie. Da es sich bei der Hypertonie um eine quantitative Abweichung von einer physiologischen Kenngröße, dem Blutdruck, handelt, muß die Definition der Hypertonie willkürlich bleiben. Der Festlegung des oberen Normwertes von 160/95 mmHg liegt die Überlegung zugrunde, dass bei Blutdruckwerten oberhalb dieser Grenze das kardiovaskuläre Risiko so ansteigt, dass eine therapeutische Intervention einen deutlichen Zuwachs der Lebenserwartung des Patienten zur Folge hat. Dementsprechend wurden folgende Definitionen festgelegt:

- Normotonie: systolisch <140 mmHg, diastolisch < 90 mmHg
- Grenzwerthypertonie: systolisch 140-160 mmHg oder diastolisch 90-95 mmHg
- Hypertonie: systolisch \geq 160 mmHg und /oder diastolisch \geq 95 mmHg

Dieser Definition zu Folge, leiden in den westlichen Industrieländern etwa 10-15% aller Erwachsenen an einer Hypertonie. Ein etwa ebenso großer Prozentsatz hat Blutdruckwerte im Bereich der sogenannten Grenzwerthypertonie.

Die Hypertonie läßt sich pathophysiologisch in die primäre und in die sekundäre Hypertonie unterteilen. In den westlichen Industrieländern liegt die Verteilung der Hypertonie zu 90% bei der primären Hypertonie und zu 10% bei der sekundären Hypertonie. Im Gegensatz zur sekundären Hypertonie ist die primäre (essentielle) Hypertonie auf keine Organpathologie zurückzuführen und dementsprechend eine Ausschlußdiagnose.

Den größten Stellenwert unter den Ursachen für die sekundäre Hypertonie haben renoparenchymatöse (Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis) und renovaskuläre (stenosierte Nierenarterien) Veränderungen. Weitere Ursachen sind die endokrine Hypertonie (hormonelle Antikonzeption, Phäochromozytom, Mineral- und Glucocorticoidüberschuß, Hyperthyreose, Akromegalie) und der kardiovaskuläre Hochdruck (z.B. bedingt durch Aortenisthmusstenose, Aortenklappeninsuffizienz).

Die Ätiopathogenese der primären Hypertonie beruht mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auf dem Zusammenspiel mehrerer Faktoren. Individuell ist der quantitative Einfluß der einzelnen Faktoren unterschiedlich gewichtet. Wichtige, heutzutage bekannte Teilfaktoren sind Vererbung (polygene), Ernährung (erhöhte diätetische Natriumchloridzufuhr, fettreiche Kost), Übergewicht (Gewichtsreduktion führt regelmässig zur Blutdrucksenkung) und psychischer Streß. Das gemeinsame Auftreten von Adipositas, gestörtem Glucose- und Fettstoffwechsel und primärer Hypertonie wird als metabolisches Syndrom bezeichnet und hat ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko.

Die Therapie der Hypertonie läßt sich in nichtmedikamentöse Allgemeinmaßnahmen und die medikamentöse Therapie unterteilen. Bei der sekundären Hypertonie steht die Behandlung der Organpathologie an erster Stelle. Zu den nichtmedikamentösen Allgemeinmaßnahmen zählen u.a. die Aufklärung des Patienten über die Ursachen seines Leidens, eine diätetische Lebensweise und Gewichtsreduktion.

Die medikamentöse Behandlung der Hypertonie muss, da sie oft lebenslang verabreicht wird, sorgfältig geplant und gut überwacht werden. Substanzgruppen die bei der medikamentösen Therapie zum Einsatz kommen, sind β -Blocker, Diuretika, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer und α_1/α_2 -Blocker. Diese Substanzgruppen können sowohl als Monotherapie als auch in Kombination gegeben werden. Für diesen Zweck gibt es Stufenschemata, auf die an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden kann [42;55;56;65; 82;94;100].

Der Organismus paßt sich langfristig an einen dauerhaft erhöhten Blutdruck an. Dieser wird dann durch eine Reihe von Mechanismen auf einem erhöhtem Niveau festgehalten.

- Herzhypertrophie durch chronische Druckbelastung (Garantie für Aufrechterhaltung der normalen Pumpfunktion) mit Umbau der myokardialer Textur und zunehmende Fibrosierung, dadurch bedingte erhöhte Steifigkeit des Myokards, im weiteren Verlauf mit diastolischer ventrikulärer Füllungsbehinderung eventuell mit nachfolgender Mitralklappeninsuffizienz; im EKG wird die Muskelhypertrophie durch terminale T-Negativierungen, ST-Senkungen, event. linksanteriorer Hemiblock und passagere AV-Blockierungen sichtbar [21]
- Hypertrophie der Widerstandsgefäße, eine gegebene Kontraktion führt zu einem größerem Widerstandszuwachs, dadurch ist die Pressorantwort erhöht (Wand/Lumen Relation)
- verstellter Schwellenwert der Barorezeptoren d.h. Registrierung des erhöhten Blutdrucks als normal
- durch renale Autoregulation bleibt der renale Blutfluß und die glomeruläre Filtrationsrate über weite Bereiche konstant

Nach WHO Klassifikation lassen sich die Folgen der Hypertonie in 3 Stadien einteilen:

- I keine Schäden der Endorgane
- II leichte Organschäden, linksventrikuläre Hypertrophie, Retinopathie Stadium I und II, Proteinurie
- III schwere Organschäden, Linksherzinsuffizienz, Retinopathie III und IV, zerebrale Komplikation , Niereninsuffizienz

Die hochdruckbedingten Retinopathien werden nach Keith und Wagner in die Stadien I–IV eingeteilt [46]:

- I beginnende Sklerose und Verengung der Netzhautarteriolen
- II mäßige Arteriosklerose, Kreuzungszeichen
- III Retinitis angiospastica, Retinaödem, cotton wool Exsudate und Retinablutungen
- IV wie III mit zusätzlicher Papillenschwellung

1.6.4. Pathogenese und klinische Symptomatik der dilatativen Herzkrankheit

Die dilatative Herzkrankheit (DCM) ist eine Erkrankung mit links- oder biventrikulärer Dilatation und gestörter Kontraktionsfunktion. Dabei läßt sich die idiopathische dilatative Herzkrankheit (primäre) von der sekundär dilatativen Herzkrankheit unterscheiden. Die primäre DCM ist von unklarer Pathogenese. Das dilatierte Herz weist normale Wanddicken und Koronararterien auf, mit eventuell vorhandener interstitieller Fibrose. Genetische Befunde zeigten, dass eine erhöhte Frequenz eines speziellen ACE-Genotyps und Mutationen des Dystrophin Gens (myozytenstabilisierendes Protein) vorliegen.

Die sekundäre DCM hat eine extrakardiale Genese. Mögliche Ursachen können exogene Toxine (Alkohol, Chemotherapeutika), endokrine Störungen (Hyperthyreose), neuromuskuläre Erkrankungen (Muskeldystrophien), Stoffwechselstörungen (Carnitinmangel), entzündliche Erkrankungen (Kollagenosen, Sarkoidose) und Infektionen (Viren, Mykobakterien) sein. Ein eventueller kausaler Faktor im Zusammenhang mit der Schwangerschaftsmyopathie ist zur Zeit nicht bekannt.

Die jährliche Inzidenz beträgt etwa 5-8 /100000 Einwohner, wobei etwa 90% der Patienten bei Diagnosestellung einer NYHA Klassifikation von III bis IV entsprechen. Verschiedene Parameter wie die Ejektionsfraktion, Kontraktionsstörungen, Alter, Adrenalin/Renin/ANP (atrialess natriuretisches Peptid) Spiegel und max. systemische O₂-Aufnahme werden zur Prognosestellung herangezogen. Der therapeutische Ansatz bei den sekundär dilatativen Herzkrankheiten liegt in der kausalen Therapie der nicht kardialen Ursachen (Alkoholkarenz, Vermeiden myotoxischer Stoffe etc.) Ansonsten erfolgt eine allgemeine Herzinsuffizienztherapie und β -Blockergabe, wobei bei NYHA [III] IV auch eine Herztransplantation erwogen werden kann. Desweiteren erfolgt eine antikoagulative Therapie und eine Arrhythmieprophylaxe [27;54;70;72;74;77;88;93].

1.7. Zielsetzung der Arbeit

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist, die Möglichkeiten der MRS zur nichtinvasiven Diagnostik des Myokardstoffwechsels bei globalen Herzkrankheiten unter Verwendung neuer Möglichkeiten der Absolutquantifizierung von hochenergetischen Phosphaten (HEP) zu beschreiben. Im Vordergrund dieser Arbeit stehen daher folgende Punkte:

1. Etablierung einer Methode zur Absolutquantifizierung von Metabolitenkonzentrationen aus dem menschlichen Myokard und Festlegung eines standardisierten Untersuchungsprotokolls
2. Überprüfung der Methode auf Variabilitäten durch Mehrfachauswertungen und Verlaufsuntersuchungen
3. Untersuchung der Altersabhängigkeit der Metabolitenkonzentrationen
4. Einsatz der Methode an Patienten mit globalen Herzerkrankungen; Herausstellung der metabolischen Unterschiede bei Hypertrophie und Dilatation

2. Material und Methoden

2.1. Technische Eigenschaften der Untersuchungsgeräte

2.1.1. MR-Tomograph

Sämtliche Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla MR-System Magnetom VISION (Siemens Medizintechnik, Erlangen) durchgeführt. Betriebssystem und Benutzersoftware basierten auf einem UNIX Computersystem Sun Ultra-Sparc 20 (SUN Microsystems, Grassbrunn). Sende und Empfangssystem waren für den breitbandigen Betrieb ausgelegt und somit für Protonen- und Phosphoruntersuchungen geeignet. Die Verwendung der nuklearen Overhauser Verstärkung (NOE) auf dem System war möglich [6;47;57;59;62].

2.1.2. Spulensystem

Für alle durchgeführten MRS-Messungen wurde dieselbe, kommerziell erhältliche doppeltresonante Spule ($^{31}\text{P}/^1\text{H}$ heart-liver, Siemens Medizintechnik, Erlangen) verwendet. Die $^{31}\text{P}/^1\text{H}$ -Spule bestand aus einer quadratischen Spule (Kantenlänge 28 cm) für die Anregung von ^{31}P und ^1H , wie auch zum Empfang des ^1H -Signals. Die Detektion des ^{31}P -Signals erfolgte mittels einer Quadraturspule (Durchmesser 12 cm). Der NOE-Effekt wurde von der ^1H -Spule erzeugt [59;62].

Für die Nachbearbeitung der Spektren, insbesondere für die „SLOOP“ Rekonstruktion, wurde die ortsabhängige Empfindlichkeit des Spulensystems, die s.g. B_1 -Karte, benötigt. Entsprechend dem Biot-Savart'schen Gesetz, das die Stärke des Magnetfeldes in Abhängigkeit vom fließenden Strom beschreibt, wurde diese Karte unter Vernachlässigung von dielektrischen Verlusten erstellt und durch Phantomuntersuchungen verifiziert. Durch sie war es möglich, den Flipwinkel an jedem Punkt im Empfindlichkeitsbereich der Spule zu bestimmen [59].

In die Patientenunterlage wurde ein Lokalisationsgitter aus Kunststoffschläuchen ($d=2\text{mm}$, mit Silikon gefüllt) eingebracht. Dadurch wurde es möglich, den Abstand von Spulensystem und untersuchtem Patienten/Probandenherz über zwei senkrecht zueinander stehende Bilder zu bestimmen. Bei jeder Messung wurde eine externe Referenz (20ml 3,4M Phenylphosphorsäure [PPA]) mitgemessen. Diese Referenz befand sich unterhalb der Spule. Da die Referenzlösung eine chemische Verschiebung von +20 ppm gegenüber PCr aufwies, konnte eine Interferenz mit den interessierenden Signalamplituden von PME, P_i , PDE, PCr und ATP ausgeschlossen werden [59].

2.2. Vorbereitung der Messung

Die verwendete Oberflächenspule wurde asymmetrisch nach links aus der Mittellinie verschoben auf dem Untersuchungstisch positioniert, um der Herzposition des Probanden/Patienten besser zu entsprechen. Die Untersuchungsperson wurde in standardisierter Bauchlage positioniert. Atembedingte Thoraxbewegungen wurden so minimiert. Für die herzschlaggesteuerte Aufnahme wurde ein 3-Punkt Standard-EKG vom Rücken des Probanden/Patienten abgeleitet [6-10].

2.3. Verwendete Sequenzen und Aufnahmetechniken

2.3.1. Spektroskopie

Sämtliche anatomischen Aufnahmen wurden mittels 2D Turbo-Flash Sequenzen (128x256 Matrix, $T_E = 2,3$ msec, $T_R = 670$ msec, Bildfeld 400x400 mm, dark blood preparation, 4 Mittelungen) herzschlaggetriggert akquiriert. Zunächst wurde die Position des Probanden/Patienten über Übersichtsbilder (Scout) überprüft und die Lage zur Spule optimiert. Anschließend wurden Transversalschnitte des Herzens aufgenommen. Diese dienten als Ausgangspunkt für die Aufnahme des Zweikammerblicks, auf dem der Vierkammerblick geplant und aufgenommen wurde. Die kurze Herzachse in doppelter Angulation wurde auf dem Vierkammerblick geplant und aufgenommen. Durchschnittlich reichten 40 Kurzachsenbilder (Schichtdicke 8mm ohne Schichtzwischenräume, 4 Aquisitionen) aus, um den gesamten Empfindlichkeitsbereich der Spule und damit das gesamte linke Herz und die umgebenden Strukturen (Brustwand bis prävertebral) abzudecken. Die anderen beiden Raumachsen (horizontale und vertikale lange Herzachse) wurden jeweils mit 20 Bildern (Schichtdicke 8mm, 2 Akquisitionen) abgedeckt [7]. Das B_0 -Feld wurde mit dem eingebautem phasensensitiven map-shim Programm homogenisiert. Auf weitere manuelle Korrektur wurde verzichtet, um lokales Shimmen auf spulennahe Regionen zu vermeiden. Im Referenzröhrchen wurde der Flipwinkel (onresonante, unlokalisierte ^{31}P FID Sequenz mit der Frequenz von PPA und 10 HF-Pulsamplituden) bestimmt. Dieser Wert erlaubte dann in der Nachbearbeitung die Flipwinkelbestimmung an jedem beliebigen Punkt im Empfindlichkeitsbereich der Spule über die B_1 -Karte. Anschließend wurde ein 3D-CSI Datensatz (Field of View [FOV] = 400x400x320, Phasenkodierschritte = 16x16x8, minimales $T_R = 621$ msec) aufgenommen. Die Messung erfolgte durch Triggerung auf die R-Zacke des EKG. Der Hochfrequenzpuls auf der Phosphorfrequenz wurde 400msec nach der R-Zacke geschaltet, so dass sich das Herz bei Anregung immer in der Diastole befand. Wenn NOE

verwendet wurde, wurden pro Herzschlag drei Pulse auf der Protonen Frequenz eingestrahlt. Abschließend wurde eine zweite Flipwinkelbestimmung durchgeführt [47;57;59;62].

2.3.2. Bildgebung

In Atemanhaltetechnik wurde eine MR-Imaging Aufnahme der langen und kurzen Herzachse durchgeführt. Als Aufnahme Sequenz wurde eine EKG getriggerte cine FLASH-2D Sequenz (TR 100 ms, TE 4,8 ms, Flipwinkel 30°) verwendet. Die örtliche Auflösung in der Ebene war 1,94 x 1,25 mm², und die Schichtdicke betrug 8mm ohne Schichtzwischenraum. Abhängig von der Herzgröße des Patienten wurden jeweils 9 bis 11 Schichten aufgenommen. Die Pulsfrequenz bedingte die Anzahl der Herzphasenbilder. Zur Analyse der myokardialen Funktion wurden die Konturen der endokardialen und epikardialen Grenzen des linken Ventrikels manuell mittels der ARGUS Software Version VB31B (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) eingezeichnet. Jede Schicht wurde in acht Segmente (mit Ausnahme der Herzspitze) unterteilt. Als Parameter für die globale linksventrikuläre Myokardfunktion wurden das enddiastolische und endsystolische Volumen (EDV/ESV), die Ejektionsfraktion (EF) und die linksventrikuläre Masse (LM) bestimmt. Sämtliche Werte wurde gleichfalls auf den body-mass Index (BMI) des Patienten umgerechnet, um interindividuelle Unterschiede auszugleichen. Die gesamte Nachbearbeitungszeit betrug etwa 20-30 min.

2.4. Auswertung der Daten

Die Auswertung der Daten konnte direkt am MR-Tomographen oder auf externen XWindowsystemen, SUN Sparc Station 20, erfolgen. Für die Probandengruppe I bis IV standen zwei Auswerteverfahren für die semiquantitative Auswertung, für die Probandengruppe V bis VII und die Patientenstudie I und II zwei Auswerteverfahren für die semiquantitative Auswertung und ein Auswerteverfahren für die absolute Quantifizierung der Metabolitenkonzentrationen zu Verfügung [10].

2.5. Auswerteverfahren

Zur Klassifizierung der in dieser Arbeit verwendeten Auswerteverfahren, wurden diese nach folgenden Gesichtspunkten eingeteilt:

Auswerteverfahren die keine Absolutquantifizierung der Phosphormetabolite ermöglichten, sondern lediglich die Bestimmung von Metabolitenverhältnissen (PCr/ATP) erlauben, wurden als semiquantitative (konventionelle) Auswerteverfahren bezeichnet. Im Unterschied dazu

wurde die Auswertung mittels Verfahren welche die absoluten Metabolitenkonzentrationen bestimmten, als absolute Quantifizierung bezeichnet [10;57].

2.5.1. Semiquantitative Auswerteverfahren

Alle semiquantitativen (konventionellen) Auswerteverfahren die zur Anwendung kamen, lösten die n-dimensionale Phasenkodierung über n-fache Fouriertransformation (FT) auf. Das lokalisierte FID des 3D-CSI besaß eine 4-dimensionale Kodierung (3x örtliche Kodierung, 1x spektrale Kodierung). Die örtliche Kodierung wurde über 3 FT aufgelöst. Das lokalisierte FID des 3D-CSI Datensatzes war nun lediglich frequenzkodiert und befand sich dementsprechend in der Zeitdomäne. Eine weitere Fouriertransformation brachte das zugehörige Resonanzfrequenzspektrum (RFS) zur Darstellung (Frequenzdomäne). Die semiquantitativen Auswerteverfahren ließen sich prinzipiell hinsichtlich ihrer Auswertedomäne (Fitdomäne) unterscheiden. In der Zeitdomäne war eine Anpassung von frequenzkodierten Resonanzlinien an das FID (FID-Fit) möglich, während in der Frequenzdomäne das Resonanzfrequenzspektrum (RFS) der Phosphormetaboliten quantitativ ausgewertet wurde [6;7;57].

Die semiquantitativen Auswerteverfahren die zur Anwendung kamen, waren das im Meßsystem integrierte „LUISE“-Auswerteverfahren (Frequenzdomäne) und das halbautomatische Fitprogramm „AMARES“ (Zeitdomäne) [101]. Bei beiden Verfahren erfolgte die Selektion eines 25ml Voxels. In 10 Probandenuntersuchungen wurden verschiedene Voxelpositionen verglichen. Es ergab sich ein maximales SNR bei Position im apikalen anterioren Herzseptumdrittel [9]. Diese Position wurde im Untersuchungsprotokoll als standardisierte Voxelposition definiert. Dazu wurden geeignete Basisbilder der kurzen Herzachse und der senkrecht dazu stehenden Bilder ausgewählt (Abb.2.1.) und mittels eines dreidimensionalen Gitters die Voxelposition festgelegt.



Abb. 2.1. Untersuchungsvoxel in standardisierter Voxelposition

Eine Feinanpassung (grid-shift), bei der die Voxelposition um Teile der nominalen Voxelgröße verändert werden konnte, ermöglichte eine exakte Positionierung des Voxels an anatomische Gegebenheiten. Der Feinanpassung folgte die 3-dimensionale FT in den örtlichen Dimensionen ohne vorheriges Auffüllen des Datensatzes mit Nullen, so dass nun ein Datensatz mit 16x16x8 örtlichen und 512 zeitlichen Punkten vorlag.

2.5.1.1. Auswerteverfahren „LUISE“

Für das Auswerteverfahren „LUISE“ wurde das lokalisierte Voxel-FID mit einer Exponentialfunktion multipliziert (charakteristische Zerfallszeit, Apodisation 50msec) und anschließend mittels Fouriertransformation in ein Spektrum umgewandelt (Frequenzdomäne). Bei sämtlichen Spektren wurde eine lineare und konstante Phasenkorrektur und eine Basislinienkorrektur (Polynom 5. Ordnung) durchgeführt. Sämtliche Arbeitsschritte des Auswerteverfahrens sind im Anhang Pos. A-D dargestellt. Dieses Polynom, das im Frequenzbereich von -20 bis 10 ppm, unter Auslassung der vom Benutzer zu definierenden Peakfrequenzbereiche, an das Spektrum angepaßt wurde, wurde berechnet (Iterationen 10; Delta Position 0,5 ppm; Delta Amplitudenfaktor 5,0; Delta Weite 0,3 Hz; Intervallgrenzen 10 bis -20 ppm) (Anhang Pos. D). Dadurch bedingte sich eine subjektive Komponente der erhaltenen Ergebnisse [9].

2.5.1.2. Auswerteverfahren „AMARES“

Das Auswerteverfahren „AMARES“ [101] verwendete die „AMARES“ Fitroutine und war für die Auswertung in der Zeitdomäne programmiert. Eingebettet war dieses Verfahren in die graphische Oberfläche Magnetic Resonance User Interface (MRUI). Als Grundlage wurde vor dem Beginn der Auswertung eine standardisierte Vorwisseninformation (prior knowledge information) dem Programm hinzugefügt. Dieses enthielt Information über die Position der zu erwartenden Peaks und Multiplettaufspaltungen (z.B. bei β -ATP Triplett 1:2:1 16Hz).

Das eingelesene FID wurde als Frequenzspektrum zur Anzeige gebracht. Manuell wurden Startwerte für Amplitude und Halbwertsbreite der Peaks festgelegt (Anhang Pos. E und F). Anschliessend wurden die Fitalgorithmen in der Zeitdomäne ausgeführt.

2.5.2. Auswerteverfahren zur Absolutquantifizierung

2.5.2.1. Auswerteverfahren „SLOOP“

Das Rekonstruktionsverfahren **S**patial **L**ocalization with **O**ptimal **P**ointsread Function („SLOOP“) [48] basiert auf 3D-CSI Datensätzen. So wurden zunächst an einem klinischen Ganzkörpertomographen geeignete Pulssequenzen für die ^{31}P -CSI Messung und die zusätzlich notwendige Protonenbildgebung entwickelt. Diese wurden hinsichtlich des Flipwinkels und Bildfeld (FOV) optimiert [48;57;62]. Für den Einsatz von „SLOOP“ zur Spektroskopie am menschlichen Herzen mußten weiterhin verschiedene Aspekte optimiert werden. Zur Rekonstruktion der doppelt-angulierten Datensätze, wie sie in der Herz-Spektroskopie verwendet werden, mußte eine Anpassung der Software vorgenommen werden. Um die verschiedenen anatomischen Kompartimente standardisiert zu definieren, wurde ein Softwarepaket zur Segmentierung entwickelt (Anhang Pos. G – I). In Phantomstudien wurde gezeigt, das auch im inhomogenen Feld der Oberflächenspulen, mittels „SLOOP“ Konzentrationen gemessen werden konnten [62].

Mit der hohen Auflösung der Bildgebung wurden mehrere Kompartimente auf der Basis der zuvor akquirierten Kurzachsenbilder bestimmt, deren Gewebeinhalt als homogen angenommen wurde. Durchschnittlich reichten 11 Kompartimente, aus um die anatomischen Strukturen ausreichend festzulegen (linksventrikulärer Blutpool, linksventrikuläre Muskelmasse, rechtsventrikulärer Blutpool, Ausflusstrakt und Vorhöfe, Leber, Brustmuskulatur und Rippen, Haut und subkutanes Fett einschließlich li. Mamma, perikardiales Fettgewebe, Lunge, Bauchorgane, Schultermuskulatur und Referenz)(Abb2.2.).

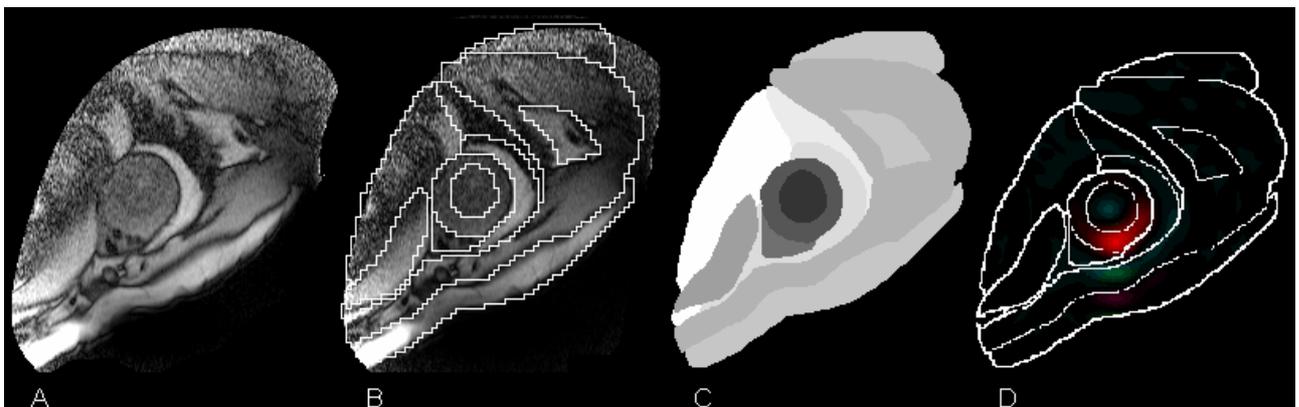


Abb. 2.2. A: ^1H Bild der kurzen Herzachse
 B: in Kompartimente segmentiertes Bild
 C: räumliche Information für „SLOOP“
 D: räumliche Antwortfunktion

Die räumliche Information dieser Kompartimente verwendete „SLOOP“ als Vorwissen (prior knowledge) für die Rekonstruktion der Spektren. Der Flipwinkel in den Kompartimenten wurde durch die Auswertung der 10 FID Signale des Flipwinkelphantoms (der Referenz) und die Kenntnis des Spulencharakteristik (B_1 -Karte) berechnet. Die lokale Antwortfunktion (spatial response function, SRF) bezeichnete für jedes Kompartiment, inwieweit jeder Punkt im Raum zum korrespondierenden Spektrum beitrug [48]. Wie im konventionellen CSI-Experiment war die SRF hoch im jeweiligen entsprechenden Kompartiment und außerhalb niedrig. Außer in dem betrachteten Kompartiment (linksventrikuläre Muskelmasse) war das resultierende Integral jedes anderen Kompartiments 0 (durch inhärente Phasenauslöschung). Dieser entscheidende Vorteil lieferte, dadurch dass die Voxelposition an anatomische Strukturen angepaßt wurde, im Gegensatz zu semiquantitativen Auswerteverfahren theoretisch kontaminationsfreie Spektren.

Dabei war es möglich, räumlich variierende Korrekturfaktoren für Spulencharakteristik (B_1 -Feld) und Sättigungseffekte zu berücksichtigen. Das resultierende lokalisierte FID des gesamten linken Ventrikels wurde jeweils für die einzelnen Phosphormetabolite PCr, γ -ATP und β -ATP mit „AMARES“ quantitativ in der Zeit-Domäne ausgewertet. Als Vorwissen für die quantitative Auswertung wurde für die J-Kopplung von 16 Hz und Amplitudenverhältnis von 1:1 für γ -ATP und J-Kopplung von 16 Hz und Amplitudenverhältnis von 1:2:1 für β -ATP benutzt. Zur Berechnung der Absolutkonzentrationen von PCr und γ -ATP und β -ATP wurde das unlokalisierte Signal der Referenzlösung und damit der Zusammenhang von Signalintensität und Konzentration benutzt [62]. Zur Bestimmung der ATP Konzentration wurde der Mittelwert der Amplituden von γ -ATP und β -ATP verwendet. α -ATP wurde wegen der überlappenden NAD Resonanz nicht verwendet. Die dem γ -ATP unterliegende ADP Resonanz wurde wegen der geringen Konzentration von 60-100 μ M vernachlässigt. Abschließend wurde für NOE korrigiert.

2.6. Korrekturen

Korrekturen waren für alle drei Auswerteverfahren nötig. Für „LUISE“ und „AMARES“ wurden die Korrekturen manuell mittels Tabellenkalkulation MS Excel (Microsoft®) durchgeführt, während die Korrekturen bei „SLOOP“ in der Software integriert waren.

2.6.1. NOE Korrektur

Sämtliche Spektren der Studien (mit Ausnahme der NOE-Studie) wurden mit NOE akquiriert. Diese Verstärkung mußte für die Ermittlung der korrekten PCr/ATP Verhältnisse korrigiert

werden [17]. Dazu wurden Verstärkungsfaktoren für jeden einzelnen Phosphormetaboliten durch die Probandenstudie II (NOE-Studie) ermittelt (Tab 3.2.) Von 11 Probanden wurde jeweils in einem Untersuchungsgang ein ^{31}P 3D-CSI Experiment ohne NOE Verstärkung und ein ^{31}P 3D-CSI Experiment mit NOE Verstärkung aufgenommen. Alle anderen Untersuchungsparameter wurden konstant belassen und auch die Position des Probanden gegenüber der Sende- und Empfangsspule nicht verändert. Dies wurde über ^1H Positionierungsbilder vor und nach der Aufnahme der 3D-CSI Datensätze kontrolliert. Dabei stimmte die Voxelposition innerhalb der beiden Probandenaufnahmen immer überein, weil

1. dieselben ^1H Bilder zur Voxelpositionierung herangezogen wurden
2. die Lage des Probanden innerhalb des Tomographen und zur Spulenposition vor und nach der Untersuchung mittels ^1H Bildern überprüft wurde
3. die Voxellageparameter (grid-shift) unverändert blieben.

Die Auswertevoxel innerhalb der Probandengruppe wurde entsprechend des Standarduntersuchungsprotokolls positioniert. Die Nachbearbeitung der 3D-CSI Datensätze erfolgte mittels semiquantitativer Auswertetechniken „AMARES“ und „LUISE“. Die Nachbearbeitung ergab pro Proband 2 Spektren, die den 11 Metabolitenpeaks entsprechend, relativ quantifiziert wurden. Für jeden einzelnen Peak wurde das Metabolitenpeakintegral bestimmt. Anschliessend wurde der Quotient aus dem Metabolitenpeakintegral mit NOE und dem Metabolitenpeakintegral ohne NOE bestimmt, der dem NOE-Verstärkungsfaktor innerhalb dieser Probandenmessung entsprach. Über alle NOE-Verstärkungsfaktoren eines Metaboliten aller Probanden wurde eine Mittelwertsberechnung durchgeführt und die Standardabweichung berechnet.

Die Peakintegrale der Auswerteverfahren der folgenden Studien wurden nach folgender Gleichung korrigiert (Gl. 2.1.):

$$\int \text{Metabolit-Peak}_{\text{korr.}} = \int \text{Metabolit-Peak}_{\text{unkorr.}} / \text{Verstärkungsfaktor}_{\text{Metabolit}}$$

Gl. 2.1. NOE Korrektur von Metabolitenpeakintegralen, die mit NOE Verstärkung akquiriert wurden

2.6.2. Blutkorrektur

Bedingt durch die geometrische Form des Voxels der semiquantitativen Auswerteverfahren, kam es zur Signalkontamination des Voxels durch intraventrikuläres Blut.

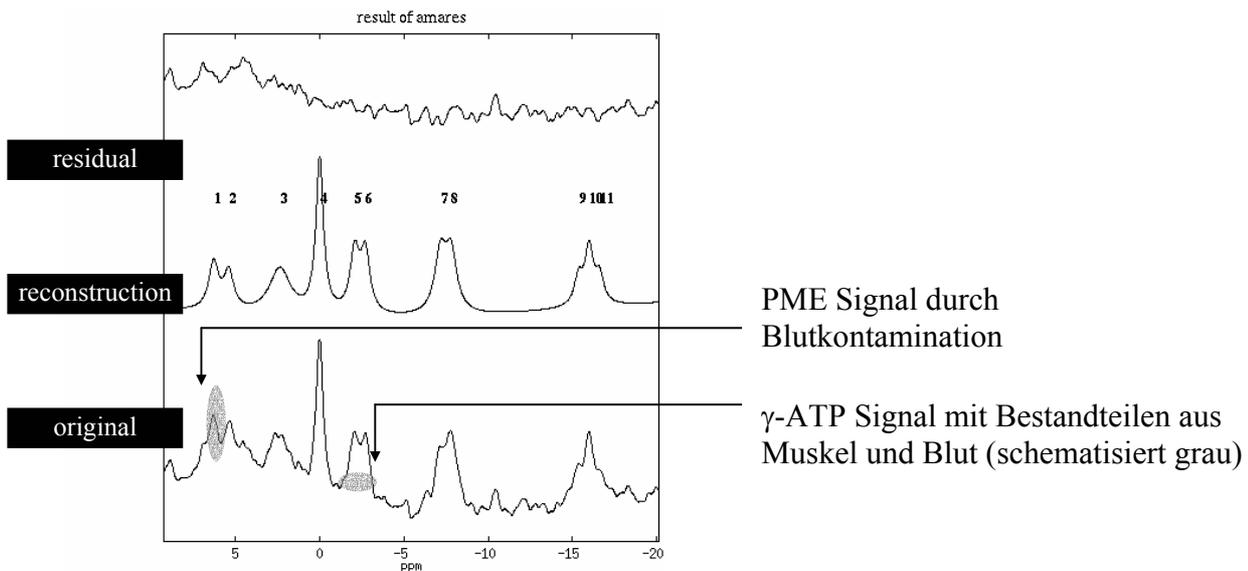


Abb.2.3. Darstellung der Blutkontamination der Spektren über die Amplituden des Peaks 1

Da im Blut ATP aber kein PCr vorliegt, würde dies zu einer Verfälschung des PCr/ATP Verhältnisses führen. Die Blutkontamination der Voxel der semiquantitativen Auswerteverfahren wurden nach folgender Formel korrigiert (Gl 2.2.a/b) [74].

$$ATP_{\text{korr}} = ATP_{\text{Spektrum}} - (2,3\text{-DPG}_{\text{Spektrum}} / 8,9)$$

bzw. für die Korrektur eines Phosphormultipletts

$$xATP_{\text{korr}} = xATP_{\text{Spektrum}} - (2,3\text{-DPG}_{\text{Spektrum}} / 3)$$

Gl. 2.2.a (oben) und 2.2.b (unten) Berechnung der Blutkontamination der Spektren

Der 2,3-DPG Wert des Spektrums wurde nach folgender Gleichung berechnet.

$$\int 2,3 \text{ DPG} = (\int \text{PME} + \int P_i) / 2$$

Gl. 2.3. Berechnung des 2,3-DPG Integrals

Bei „SLOOP“ ist durch die deutlich geringere Signalkontamination keine Blutkorrektur nötig (Abb. 2.4.) [59].

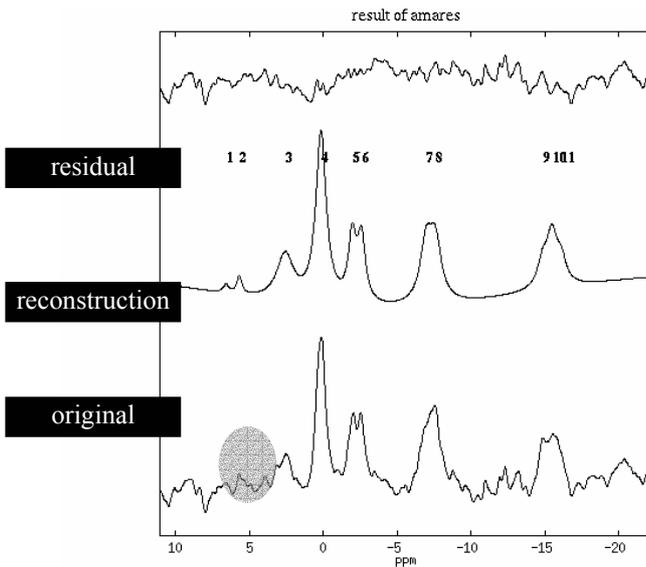


Abb. 2.4. „SLOOP“ Rekonstruktion eines Spektrums, quantifiziert mit „AMARES“ Fitroutine minimalste Blutkontamination, die kaum vom normalen Rauschen zu diskriminieren ist (graue Schraffur)

2.6.3. Sättigungskorrektur

Sättigungsphänomene treten dann auf, wenn bereits vor vollständiger relaxierter makroskopischer Magnetisierung eine erneute Anregung erfolgt. Nur ein Teil der ursprünglichen Magnetisierung steht wieder zur Erzeugung von Transversalmagnetisierung zu Verfügung. Bei Anregung von vollrelaxierten Untersuchungsvolumina würde man bei gleicher Datenmatrix ($16 \times 16 \times 8 = 2048$) eine nicht akzeptable Messzeit (etwa 3,5h) erreichen. Das 3D-CSI wurde herzschlaggesteuert (getriggert) aufgenommen (minimale $T_R = 621$ msec). Die mittlere T_R der einzelnen spektroskopischen Untersuchungen betrug bei EKG Triggerung 805 msec. Über eine endliche, aber hinreichend lange (in Bezug auf die T_1 -Relaxationszeit) Messzeit, kommt es zur Ausbildung eines Gleichgewichtszustandes (steady state), d.h. es wird ein Zustand erreicht, in dem durch Relaxation soviel Longitudinalmagnetisierung entsteht wie über Anregung zerstört wird. In Abhängigkeit von der T_1 -Relaxation der verschiedenen Metabolite wird eine Sättigungskorrektur durchgeführt. Für diese ist die Kenntnis des mittleren Flipwinkels α im Voxel/Kompartiment, die mittlere Repetitionszeit T_{Rav} und die T_1 -Relaxationszeit des entsprechenden Metaboliten erforderlich [18;20;22;29;76]. Sie liefert die theoretischen Werte bei Anregung unter vollständiger Relaxation.

Die Flipwinkelauslesung des Flipwinkelphantoms stand erst für die Probandengruppen V bis VII und Patientenstudie I und II zu Verfügung. Für die Probandengruppe I bis IV wurde ein experimentell bestimmter mittlerer Flipwinkel (28°) verwendet.

Die mittlere Repetitionszeit TR_{av} errechnet sich nach folgender Gleichung (Gl. 2.3.):

$$T_{Rav} = T_A / N_{ex}$$

T_A = Aufnahmedauer des CSI Datensatzes

N_{ex} = Anzahl der Anregungen (standardisiert 2048)

Gl. 2.3. Gleichung zur Berechnung der mittleren Repetitionszeit

Die Sättigungskorrektur erfolgte nach folgender Gleichung (Gl. 2.4):

$$\int M_{sk} = \frac{\int M \times \frac{1}{\sin \alpha} \times (1 - \cos \alpha \times EXP^{-\frac{TR_{mitt}}{T_{1met}}})}{1 - EXP^{-\frac{TR_{mitt}}{T_{1met}}}}$$

M_{sk} = sättigungskorrigierter Metabolitenwert

M = unkorrigierter Metabolitenwert

α = mittlerer Flipwinkel

TR_{mitt} = mittlere T_R des CSI-Experiments

T_{1met} = mittlere T_1 -Relaxationszeit des entsprechenden Metaboliten
(PCr = 4,4sec, γ -ATP = 2,6s)

Gl. 2.4. Berechnung des Metabolitenintegrals ohne Sättigungseffekte

2.7. Probanden und Patienten

Alle durchgeführten Untersuchungen waren von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt (Studien-Nummer: 299 [Genehmigung vom 13.06.1995 mit Ergänzung vom 25.01.99]).

Die Probanden und Patienten wurden vor der Untersuchung über den Untersuchungsvorgang und dessen eventuelle Risiken aufgeklärt. Es wurde ihre schriftliche Zustimmung zur Untersuchung eingeholt. Unabhängig von der Art der Studie galten generelle Ausschlußkriterien:

- Ferromagnetische Materialien im Körper (Metallsplitter, Op-Clips)
- Implantierte elektronische Geräte (Insulinpumpe, Herzschrittmacher)
- Schwangerschaft
- Klinisch instabiler Zustand
- Platzangst

2.7.1. Probandenstudie

2.7.1.1. Spezielle Einschluß / Ausschlußkriterien

Anamnestisch wurde eine kardiale Vorerkrankung ausgeschlossen.

2.7.1.2. Inhalt der Probandenstudien

Insgesamt wurden 108 Probanden untersucht, die in sieben Probandengruppen gegliedert wurden.

2.7.1.2.1. Probandengruppe I

Die Probandengruppe I umfaßte 10 Probanden ($26,2 \pm 4,2$ Jahre (Alter \pm SD)). Die Untersuchungen fanden unter variierenden Messparametern mittels 3D-CSI statt. Ziel der Untersuchungen war die Etablierung eines standardisierten Messprotokolls für die nachfolgenden Untersuchungen.

2.7.1.2.2. Probandengruppe II

Die Probandengruppe II setzte sich aus 11 Probanden ($32,5 \pm 13,2$ Jahre (Alter \pm SD)) (8x8x8er Datenmatrix, konventionelles 3D-CSI, 4 Mittelungen, jeweils mit und ohne Verwendung von NOE) zusammen. Ziel der Untersuchungen war die Bestimmung der Verstärkungsfaktoren für NOE für das verwendete Untersuchungsprotokoll.

2.7.1.2.3. Probandengruppe III

Die Probandengruppe III setzte sich aus 34 Probanden ($36,2 \pm 14,3$ Jahre (Alter \pm SD)) (8x8x8er Datenmatrix, konventionelles 3D-CSI, 4 Mittelungen, jeweils mit NOE) zusammen. Ziel der Untersuchungen war die Bestimmung der Verhältnisse der Phosphormetaboliten PCr/ γ -ATP mittels semiquantitativer Nachbearbeitungssoftware.

2.7.1.2.4. Probandengruppe IV

Die Probandengruppe IV setzte sich aus 5 Probanden ($28,4 \pm 7,3$ Jahre (Alter \pm SD)) (8x8x8er Datenmatrix, konventionelles 3D-CSI, 4 Mittelungen, jeweils mit NOE) zusammen. Ziel der Untersuchungen war die Bestimmung der Inter/Intraobservervariabilitäten der semiquantitativen Nachbearbeitungsprogramme „LUISE“ und „AMARES“.

2.7.1.2.5. Probandengruppe V

Die Probandengruppe V setzte sich aus 13 Probanden ($25,4 \pm 4,6$ Jahre (Alter \pm SD)) (16x16x8er Datenmatrix, für „SLOOP“ optimiertes 3D-CSI, 1 Mittelung, jeweils mit NOE) zusammen. Ziel der Untersuchungen war die Bestimmung der absoluten Konzentrationen in mmol/kg Naßgewicht der Phosphormetabolite PCr und ATP im gesunden Herzmuskel mittels „SLOOP“.

2.7.1.2.6. Probandengruppe VI

Die Probandengruppe VI setzte sich aus 5 Probanden ($60,5 \pm 13,8$ Jahre (Alter \pm SD)) (16x16x8er Datenmatrix, für „SLOOP“ optimiertes 3D-CSI, 1 Mittelung, jeweils mit NOE) zusammen. Ziel der Untersuchungen war die Bestimmung der Inter/Intraobservervariabilitäten für „SLOOP“.

2.7.1.2.7. Probandengruppe VII

Die Probandengruppe VII setzte sich aus 30 Probanden ($49,4 \pm 15,7$ Jahre (Alter \pm SD)) (16x16x8er Datenmatrix, für „SLOOP“ optimiertes 3D-CSI, 1 Mittelung, jeweils mit NOE) zusammen. Ziel der Untersuchungen war die Bestimmung der Altersabhängigkeit der PCr und ATP Konzentrationen im menschlichen Herzmuskel mittels „SLOOP“.

2.7.2. Patientenstudie

Die Patientenstudie umfaßte 28 Patienten, die aus der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg rekrutiert wurden. Hinsichtlich der klinischen Diagnosen wurde die Patientenstudie in die Patientenstudie I (20 Patienten, hypertensive Herzerkrankung [HHD]) und in die Patientenstudie II (8 Patienten, dilatative Herzkrankheit [DCM]) unterteilt (Tab 2.1.). 2 männliche Patienten und 1 weibliche Patientin der Patientenstudie II wurden doppelt untersucht.

Tab.2.1. Zusammensetzung der Patientenstudien

Patientenstudie	n	Geschlecht	n	Alter \pm SD
I HHD	20	m	12	$60,7 \pm 10,7$
		w	8	$67 \pm 7,8$
II DCM	8	m	6	$54 \pm 14,6$
		w	2	$52,5 \pm 7,8$

Neben der klinischen Anamnese wurde eine eingehende körperliche Untersuchung durchgeführt. Diagnostisch wurde bei allen Patienten ein EKG, ein Langzeit-EKG, eine Echokardiographie und eine Herzkatheteruntersuchung zum Ausschluß einer ischämischen Herzerkrankung durchgeführt. Zusätzlich wurde bei den Patienten der Studie I (HHD) eine MR-Imaging Untersuchung zur Bestimmung der linksventrikulären Funktionsparameter durchgeführt.

2.7.2.1. Patientenstudie I (hypertensive Herzkrankheit, HHD)

2.7.2.1.1. Spezielle Einschluß / Ausschlußkriterien

Einschlußkriterien:

- arterielle Hypertonie
- signifikante Linksherzhypertrophie (diagnostiziert über Echokardiographie)

Ausschlußkriterien:

- pathologische linksventrikuläre Funktion
- pathologischer Koronararterienbefund
- Befund einer sekundären Hypertrophie

2.7.2.1.2. Medikation der Patientenstudie I (HHD)

Die Medikation der Patientengruppe I (HHD) wird in Tab 2.2. zusammengefaßt:

Tab 2.2. Medikation der Patientenstudie I (HHD) (Mehrfachmedikation möglich)

Substanzgruppe / Wirkstoff	Anzahl der Patienten mit jeweiliger Medikation
β-Blocker	5
ACE – Hemmer	4
AT-2 Antagonisten	2
Diuretika	3
Digitalis	2
Nitrate	3
Molsidomin	3
Antiarrhythmika	1
Acetylsalicylsäure	6
α ₂ -Blocker	1
Keine Medikamente	3

2.7.2.2. Patientenstudie II (dilatative Herzkrankheit, DCM)

2.7.2.2.1. Spezielle Einschluß / Ausschlußkriterien

Einschlußkriterien:

- männliche oder weibliche Patienten zwischen 18 und 80 Jahren
- klinische Symptome entsprechend NYHA Klasse II oder III
- linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 % (MRT und echokardiographischer Nachweis)
- Koronararterienbefunde entsprechend einer idiopathischen Herzkrankheit
- Vorbehandlung mit Diuretika und ACE-Hemmer mit konstanter Dosierung
- Digitalisbehandlung bei Indikation

Ausschlußkriterien:

- unkontrollierte Hypertension
- ein Herzinfarkt oder eine instabile Angina pectoris innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn
- geplante PTCA (koronare Angioplastie)
- obstruktive oder restriktive Herzkrankheit
- Myokarditis
- Patienten mit transplantiertem Herzen / oder auf Warteliste
- angeborene Herzfehler

2.8. Statistische Auswertung

Alle gezeigten Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) aufgeführt. Für die statistische Analyse wurde der Mann-Whitney-U-Test benutzt, um Unterschiede zwischen Probanden und Patienten zu identifizieren. Ein Wert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Optimierung der 3D-CSI Untersuchungstechnik

Für die Untersuchungen von Probanden und Patienten mittels ^{31}P -MRS wurden die MR Untersuchungsprotokolle optimiert. Es wurde ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll für Probanden/Patienten-untersuchungen verwendet (siehe Kap. 2.5.). Zu berücksichtigen war eine hohe örtliche Auflösung bei gleichzeitig gutem SNR.

Die Untersuchungen an 10 Probanden (3 Frauen, 7 Männer) ($26,2 \pm 4,2$ Jahre (Alter \pm SD)) mit Dreifachmessungen ergaben folgende Resultate:

1. Durch die Verwendung von NOE wurde ein verbessertes SNR erzielt. Damit ergab sich die Notwendigkeit der Bestimmung von geräteeigenen Korrekturfaktoren für den NOE. Für den RF Puls zur Phosphoranregung wurde durch diese Voruntersuchungen an Probanden eine Amplitude von 200V ausgewählt und der NOE mittels 100V RF Pulse innerhalb der Messung erzeugt [7]. Abb. 3.1. zeigt exemplarisch eine Vergleichsmessung mit und ohne NOE an einem Probanden.

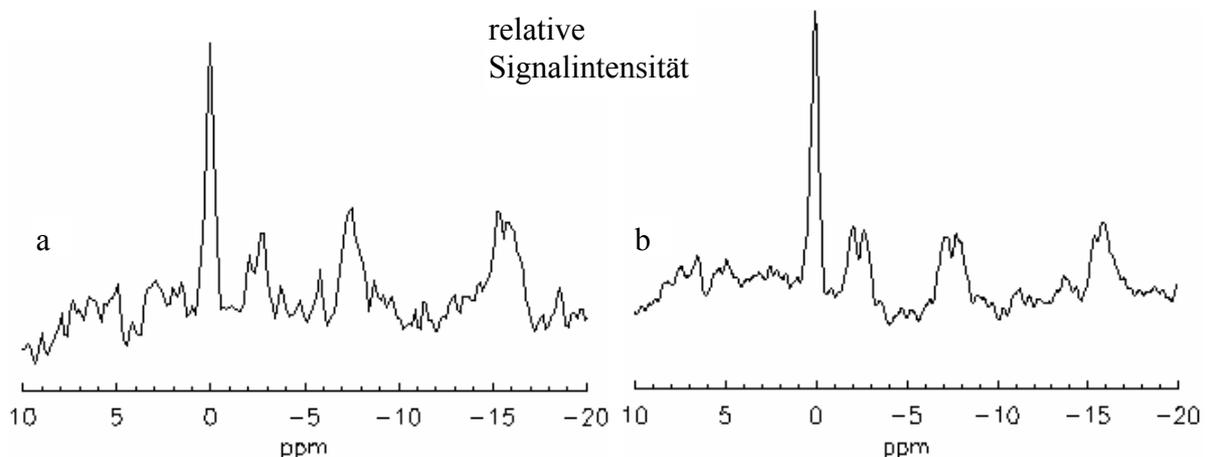


Abb. 3.1. a: ohne NOE / b: mit NOE (gleicher Proband, gleiches Untersuchungsvoxel)

2. Die Wahl der Voxelgröße stellte einen entscheidenden Parameter da. Einerseits sollte die Voxelgröße möglichst gering sein, um regionale Unterschiede innerhalb des Gewebes zu detektieren, andererseits nahm das SNR mit kleiner werdenden Voxelgröße ab.

Untersucht wurden Voxelgrößen von 20, 25 und 30 ml. Entscheidend für die Auswahl der kleinstmöglichen Voxelgröße war ein akzeptables SNR, definiert als ein SNR für PCr von $>9:1$ und für γ -ATP von $>5:1$ bei den Probandenmessungen. Als bestmöglicher Kompromiß für die Voxelgröße bei der verwendeten Untersuchungstechnik wurde das Volumen von 25 ml bestimmt.

Die Dimensionen des Voxel konnten nach der Bestimmung der geeigneten Voxelgröße hinsichtlich der untersuchten Region optimiert werden. Wie in Kap. 2 erwähnt, wurde als Standardvoxelposition die Position im apikalen, vorderen Drittel des Herzseptums festgelegt (Abb. 3.2.). Aus dieser Position ergab sich die Form des Voxels entsprechend der bestmöglichen Überdeckung mit Herzmuskelgewebe ein langgestreckter Quader ($a=40\text{mm}$, $b=c=25\text{mm}$, $V_{\text{voxel}} = a*b*c = 25\text{ ml}$)(Abb. 3.1.c).

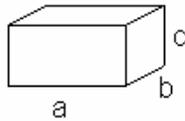


Abb. 3.1.c Dimensionen des optimierten Voxels [7]

Die Dimensionen des Voxels wurden über die Parameter FOV (400 x 400) und Slab (320) des 3D-CSI Experimentes erreicht. Die doppelte Angulierung (Kippung entlang der anatomischen Herzachsen) erlaubte eine exakte Positionierung (Abb. 2.1.).

3.2. Bestimmung der NOE Verstärkungsfaktoren

Zur Verbesserung des SNR des ^{31}P -Spektroskopiesignals wurden sämtliche Untersuchungen der Patienten und Probanden mit NOE durchgeführt. Für die Auswertung der Metabolitenintegrale ergab sich daraus die Notwendigkeit der Korrektur für diese Verstärkung. Für jedes verwendete Untersuchungsgerät mußten die Korrekturfaktoren für die NOE Verstärkung gesondert bestimmt werden (siehe auch 1.3.3), so dass keine Literaturwerte übernommen werden konnten sondern experimentell bestimmt werden mußten.

Wie in Kap. 2.5.2. beschrieben, standen für die semiquantitative Auswertung 2 Auswerteverfahren („LUISE“ und „AMARES“) zur Verfügung. Von einem gesunden Probandenkollektiv wurden jeweils ein ^{31}P 3D-CSI Datensatz mit und ohne NOE aufgenommen. Die Integrale der einzelnen Metabolitenpeaks wurden dabei nach Auswerteprogramm getrennt berechnet und verglichen [10].

Es ergaben sich für die einzelnen Metabolite folgende Verstärkungsfaktoren (Tab. 3.1.):

Tab. 3.1. bestimmte NOE Verstärkungsfaktoren für PME, P_i , PDE, PCr und ATP

n=11	„LUISE“		„AMARES“	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
PME	1,65	0,29	1,97	0,65
P_i	1,52	0,26	1,32	0,42
PME+ P_i	1,54	0,23	1,46	0,41
PDE	1,56	0,35	2,03	1,18
PCr	1,64	0,28	1,61	0,14
γ -ATP	1,42	0,17	1,42	0,18
α -ATP	1,41	0,17	1,52	0,33
β -ATP	1,25	0,15	1,32	0,34

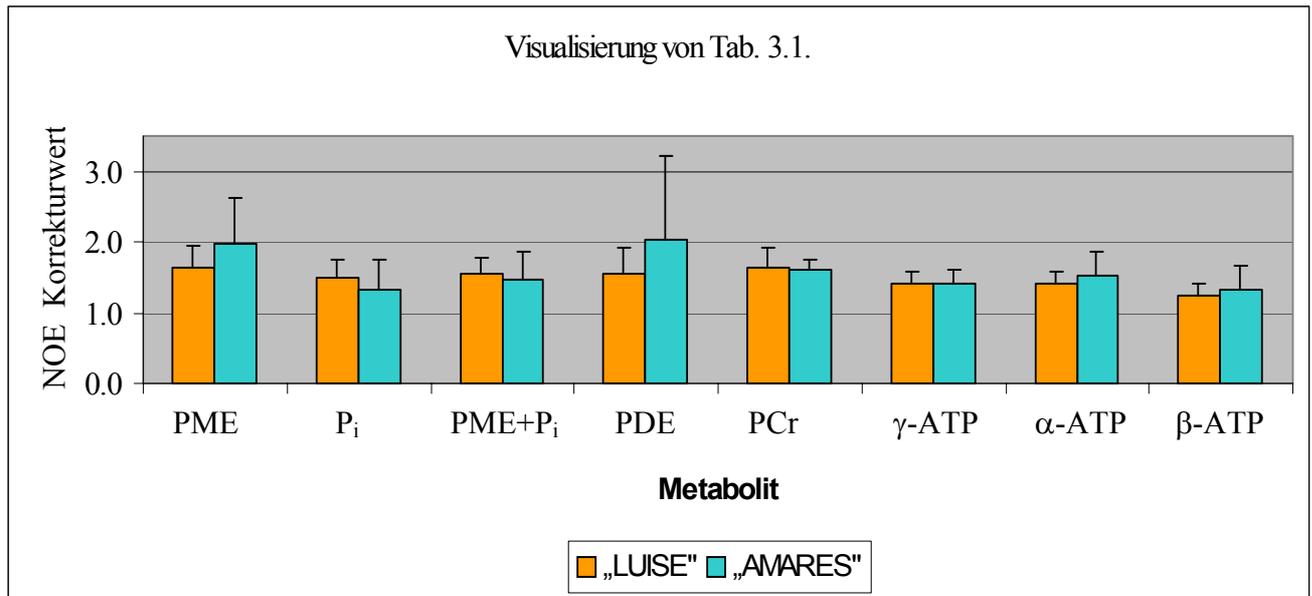


Abb. 3.3. Visualisierung der Ergebnisse von Tab.3.1.

Es zeigte sich, dass beide Auswerteverfahren bei der Bestimmung der Peakintegrale von PCr und ATP vergleichbare Ergebnisse lieferten (Abb. 3.3.). Bei dem „AMARES“ Programm ergaben sich bei der Quantifizierung der Peakintegrale von PME und P_i Schwierigkeiten bei der spektralen Peak-Separierung. Deshalb wurde ein NOE Korrekturwert für die Summe der beiden zugehörigen Peakintegrale bestimmt. Weiterhin wies der berechnete PDE-Wert bei der „AMARES“ Quantifizierung eine hohe Standardabweichung auf. Für die MRS-Untersuchungen am menschlichen Herzen in unseren Studien hatte dies jedoch keine Konsequenz, da dieser Wert nicht verwendet wurde.

Anschließend wurden die ermittelten Werte mit anderen publizierten Werten verglichen (Tab. 3.2.)

Tab. 3.2. Vergleich der bestimmten NOE Verstärkungsfaktoren mit publizierten Werten anderer Forschungsgruppen unter Angabe der Lokalisierungstechnik (Erläuterungen im Text)

	„LUISE“		„AMARES“		Kol 1995 [59]		Bott 1992 [33]	
Methode	3D-CSI		3D-CSI		2D-CSI		DRESS	
n	11		11		26		7	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
PME	1,65	0,29	1,97	0,65	1,40	0,10	1,01	0,29
P _i	1,52	0,26	1,32	0,42	1,40	0,10	1,01	0,29
PME+P _i	1,54	0,23	1,46	0,41	-	-	-	-
PDE	1,56	0,35	2,03	1,18	-	-	1,13	0,43
PCr	1,64	0,28	1,61	0,14	1,60	0,10	1,61	0,25
γ-ATP	1,42	0,17	1,42	0,18	1,40	0,20	1,63	0,32
α-ATP	1,41	0,17	1,52	0,33	1,35	0,20	1,01	0,27
β-ATP	1,25	0,15	1,32	0,34	1,40	0,20	1,27	0,24

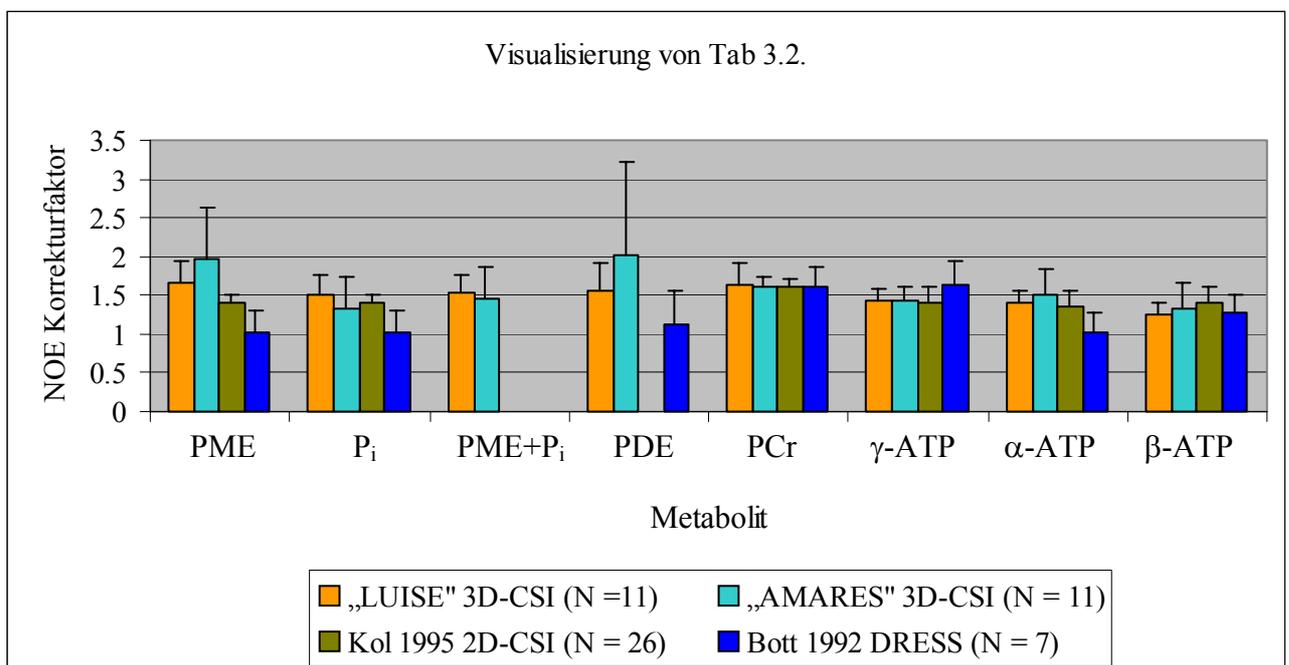


Abb. 3.4. Visualisierung von Tab 3.2. (Kol=Kolem [59], Bott=Bottomley [33])

Die berechneten Korrekturfaktoren sind insbesondere zu denen von Kolem vergleichbar (Tab. 3.2. bzw. Abb. 3.4.). Diese wurden auf einem ähnlichem Gerät bestimmt. Durch die Verwendung einer anderen Lokalisationsmethode (DRESS) können die berechneten

Korrekturfaktoren von Bottomley nur bedingt zum Vergleich herangezogen werden. Es zeigte sich jedoch übereinstimmend, dass bei der Bestimmung der Korrekturfaktoren für PCr und ATP die Werte dicht beieinander lagen und kleine Standardabweichungen aufwiesen. Dagegen waren bei den Phosphometaboliten PME, P_i und PDE deutlich höhere Standardabweichungen festzustellen [10].

3.3. Bestimmung der Normalwerte für das PCr/ γ -ATP Metabolitenverhältnis im gesunden Myokard

Mit den etablierten NOE Verstärkungsfaktoren für die einzelnen untersuchten Metabolite wurden 34 Probanden untersucht. Alle aufgenommenen Probandenspektren wurden mit „LUISE“ und „AMARES“ nachbearbeitet und für NOE, Blutkontamination und Sättigung korrigiert (Kap 2.6.1.-3.). Für die Sättigungskorrektur wurde ein Flipwinkel von 28° (experimentell bestimmter mittlerer Flipwinkel) verwendet. Tab. 3.3. faßt die bestimmten relativen Metabolitenkonzentrationen von PCr/ γ ATP zusammen.

Tab. 3.3. Es erfolgte eine Aufgliederung der Werte nach den verschiedene Stadien der Korrektur (MW = Mittelwert):

- A) unkorrigiert
- B) für NOE Verstärkung korrigiert
- C) für NOE Verstärkung und Blutkontamination korrigiert
- D) für NOE Verstärkung, Blutkontamination und Sättigung korrigiert

A		B		C		D		
„LUISE“	„AMARES“	„LUISE“	„AMARES“	„LUISE“	„AMARES“	„LUISE“	„AMARES“	
PCr/ γ ATP	PCr/ γ ATP	PCr _N / γ ATP _N	PCr _N / γ -ATP _N	PCr _N / γ -ATP _{NB}	PCr _N / γ -ATP _{NB}	PCr _{NS} / γ ATP _{NBS}	PCr _{NS} / γ ATP _{NBS}	
1,31	1,32	1,13	1,16	1,34	1,38	1,64	1,75	MW
0,12	0,23	0,10	0,20	0,12	0,24	0,14	0,33	SD
9%	17%	9%	17%	9%	17%	9%	19%	% Abw

Dementsprechend zeigt in der Tab. 3.3. der verwendete Buchstabe vor den entsprechenden Metaboliten den Stand der Korrektur an (_N = NOE Korrektur, _B = Blutkorrektur, _S = Sättigungskorrektur). Die Korrekturen wurden nacheinander durchgeführt, d.h. der für Blutkontamination korrigierte Wert (_B) ist bereits NOE (_N) korrigiert, der für die Sättigung (_S) zu korrigierende Wert ist bereits für NOE (_N) und Blutkontamination (_B) korrigiert.

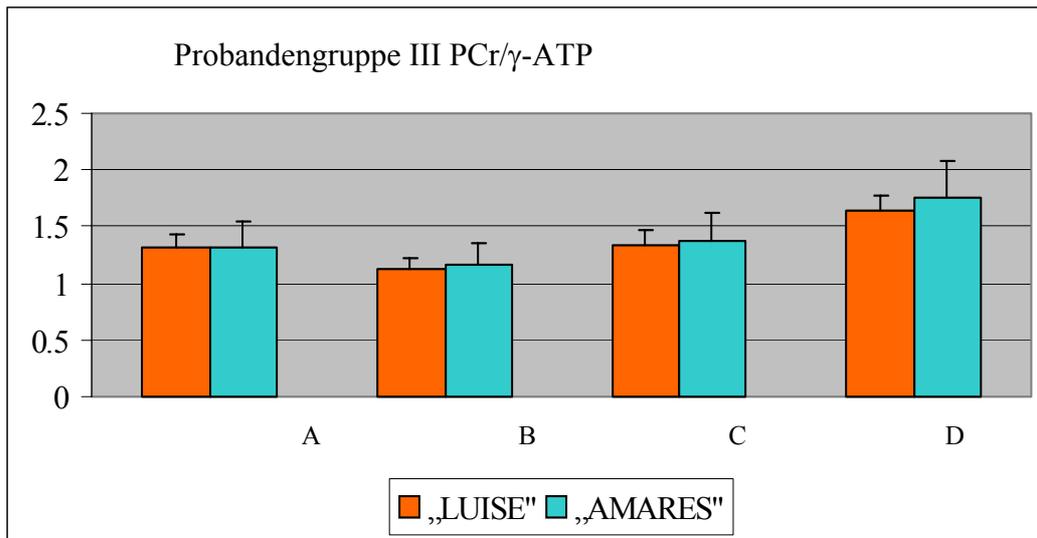


Abb. 3.5. Visualisierung der Ergebnisse von Tabelle 3.3.

In Abb. 3.5. zeigte sich die Änderungen des PCr/ γ -ATP Metabolitenverhältnisses bei verschiedenen Korrekturen. Das ermittelte unkorrigierte Verhältnis sank nach der Durchführung der NOE Korrektur (B). Dies ließ sich durch die unterschiedlichen NOE Korrekturwerte für PCr (1,6) und γ -ATP (1,4) begründen. Die sich anschließende Blutkorrektur, die ja ausschließlich den γ -ATP Wert betraf, führte zu einer Steigerung des Verhältnisses. Die abschließende Sättigungskorrektur bedingte durch die unterschiedlichen T_1 -Werte für PCr (4,4s) und γ -ATP (2,6s) eine weitere Erhöhung des Metabolitenverhältnisses (Kap 2.6.3.).

Die einzelnen Korrekturen wurden mit Korrekturfaktoren durchgeführt. Diese waren ihrerseits wiederum mit einer Standardabweichung behaftet. Dadurch konnte es im Verlauf der Korrekturen zu einer Zunahme der Gesamtstandardabweichung kommen. Diese war bei „AMARES“ deutlich höher als bei „LUISE“ [8].

In Tab. 3.4. wurden die von verschiedenen Forschungsgruppen bestimmten Werte für das PCr/ γ -ATP Verhältnis im gesunden menschlichen Herzen angegeben. Es zeigte sich eine Schwankungsbreite der PCr/ γ -ATP Verhältnisse von 1,65 bis 1,85 und bei den Standardabweichungen von 0,12 bis 0,26.

Tab.: 3.4. Vergleich des bestimmten mittleren PCr/ γ -ATP Verhältnis mit anderen wissenschaftlichen Veröffentlichungen

	Mittelwert	SD
(1990) Weiss[102]	1,72	0,15
(1992) De Roos [89]	1,65	0,26
(1993) Sakuma [90]	1,71	0,13
(1994) Yabe[104]	1,85	0,21
(1994) Bottomley [18]	1,83	0,12
(1997) Eigene (Beer) [7]	1,69	0,23

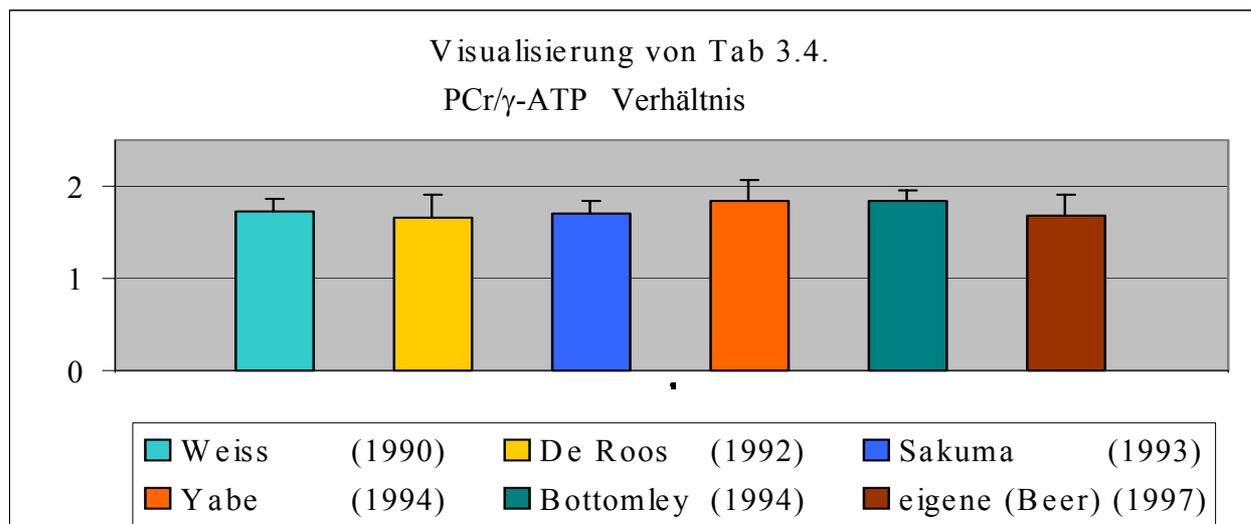


Abb. 3.6. Visualisierung der Ergebnisse von Tab. 3.4.

Die aufgeführten Ergebnisse sind nur bedingt vergleichbar. So waren die verwendeten Techniken (DRESS, 2D-CSI, 3D-CSI) verschieden. Auch waren die verwendeten NOE Korrekturfaktoren (siehe Tab. 3.2.) unterschiedlich. Der Vergleich von Patientenuntersuchungen mit diesen Werten setzte also immer voraus, das am gleichen Gerät gemessen wurde und derselbe Korrekturalgorithmus verwendet wurde.

3.4. Bestimmung der Intra/Interobservervariabilität der Auswerteverfahren „LUISE“ und „AMARES“

Zur Bestimmung der Abhängigkeit der jeweils erzielten Resultate, wurden 5 CSI Datensätze von jeweils 2 Auswertern ausgewertet (Interobservervariabilität). Weiterhin wurde die Intravariabilität, also die Variabilität, die bereits bei einem Auswerter besteht, evaluiert, indem ein Auswerter 5 Datensätze doppelt auswertete. Die Ergebnisse dieser Bestimmung zeigt Tab. 3.5.

Tab. 3.5. Intra und Interobservervariabilitäten der Nachbearbeitungssoftware „LUISE“ (alle Werte in %)

	PME	P _i	PDE	PCr	γ-ATP	α-ATP	β-ATP	Mittelwert
Intravariabilität	8,64	2,48	8,35	1,16	2,00	2,28	4,56	4,20
Intervariabilität	16,02	2,65	0,93	0,92	1,18	1,38	7,13	4,50

Die dargestellten Werte (Tab. 3.5.) zeigen Resultate, die mit der Nachbearbeitungssoftware „LUISE“ erzielt wurden. Auch hier zeigte sich wie bei den Korrekturfaktoren die Tendenz, dass PCr und ATP eine kleine Variabilität aufweisen, während diese bei den Metaboliten PDE, P_i und PME größer war. Dies lag hauptsächlich an der besseren Abgrenzbarkeit der Metabolitenpeaks für PCr und ATP [9]. Für die Nachbearbeitungssoftware „AMARES“ betrug bei gleichem „prior knowledge“ (bei standardisierten Programmvorgaben) sowohl die Intravariabilität, als auch die Intervariabilität 0%.

3.5. Bestimmung der Absolutkonzentrationen der HEP mittels „SLOOP“

3.5.1. Metabolitenkonzentration

Das für „SLOOP“ optimierte 3D-CSI umfaßte eine Anpassung des FOV um Einklappeffekte (d.h. die Nichtunterscheidbarkeit zweier Punkte im Raum deren Phasenunterschied sich von Phasenkodierschritt zu Phasenkodierschritt um 360° verändert) zu verhindern. Dies hatte keinerlei Auswirkung auf die Auswertung mittels semiquantitativer Nachbearbeitungssoftware. Alle Probanden wurden mit NOE untersucht. Die Auswertung erfolgte sowohl mit semiquantitativen Methoden („LUISE“ und „AMARES“) als auch mit der neu etablierten Rekonstruktionsmethode „SLOOP“. Ziel der Untersuchung war die Bestimmung von absoluten Werten (mmol/kg Naßgewicht) der einzelnen Phosphormetabolite und andererseits der Vergleich der Werte der semiquantitativen und absoluten Quantifizierungsmethoden (Tab. 3.6., Abb. 3.7.)[8;62].

Tab. 3.6. mit „SLOOP“ rekonstruierte mittlere Absolutwerte und SD (in mmol/kg Naßgewicht) ($m\text{-ATP} = (\gamma\text{-ATP} + \beta\text{-ATP})/2$)

	abs PCr	abs γ -ATP	abs β -ATP	abs m-ATP
Mittelwert	9,0	5,3	5,1	5,2
SD	1,2	1,2	1,3	1,2

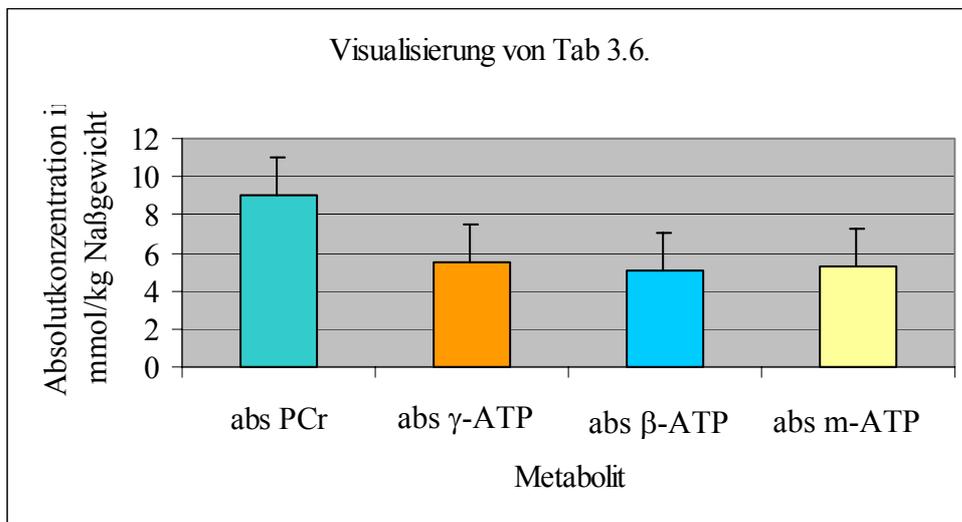


Abb. 3.7. Visualisierung der Ergebnisse von Tab. 3.6.

Für PCr, γ -ATP, β -ATP und m-ATP waren die berechneten Standardabweichungen vergleichbar. Der Theorie entsprechend betrug der PCr Wert etwa das Doppelte des γ -ATP Wertes (Tab. 3.7.).

Tab. 3.7. Verhältnisse von PCr/ γ ATP durch „SLOOP“ Rekonstruktion und mittels semiquantitativer Auswerteverfahren ermittelt (Mittelwert und SD)

„SLOOP“ PCr / γ -ATP	„SLOOP“ PCr / m-ATP	„LUISE“ PCr / γ -ATP	„AMARES“ PCr / γ -ATP	Auswerteverfahren
1,42	1,51	1,45	1,58	Mittelwert
0,40	0,41	0,20	0,42	SD

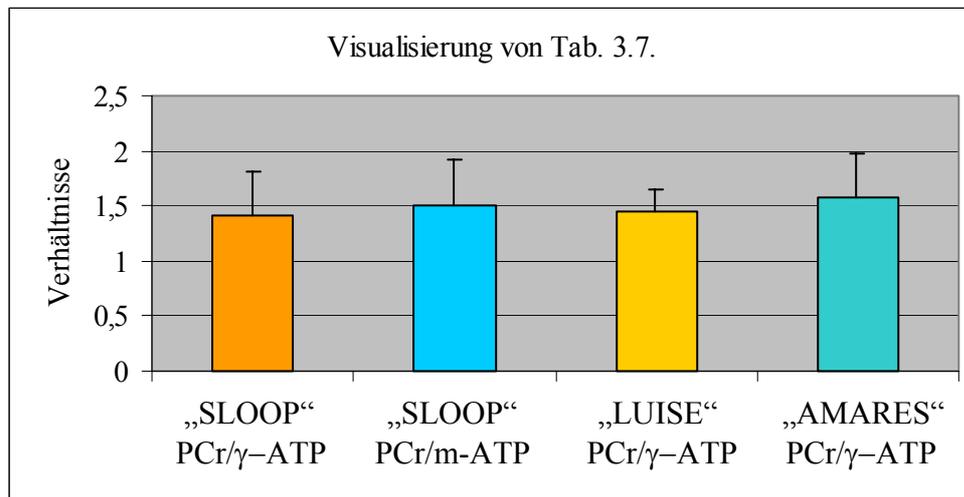


Abb. 3.8. Visualisierung der Ergebnisse von Tab. 3.7.

Die ersten Resultate im „SLOOP“-Rekonstruktionsprozeß stellten die Signalamplituden der Phosphormetabolite des linksventrikulären Herzkompartmentes da. Diese Werte waren noch nicht an das Maß der Anregung angepaßt (entspricht dem mittleren Flipwinkel im Kompartiment). Der weitere Verlauf der Rekonstruktion umfaßte die Auslesung der Flipwinkelexperimente im externen Standard, die eine Bestimmung des Flipwinkels im Flipwinkelphantom und über die bestimmte B_1 Karte der Spule einen Rückschluß auf den Flipwinkel im linksventrikulären Herzkompartment ermöglichten. Mit der Kenntnis des Flipwinkels ließen sich dann die Absolutwerte der untersuchten Phosphormetabolite bestimmen.

Wie oben gezeigt, gliederte sich die Probanden/Patientenuntersuchung in zwei Teile, die Untersuchung im MR-Tomographen mit der Aufnahme des 3D-CSI Datensatzes und die

nachfolgende Rekonstruktion (Nachbearbeitung). Das für „SLOOP“ optimierte 3D-CSI konnte auch mit den semiquantitativen Nachbearbeitungsprogrammen „LUISE“ und „AMARES“ ausgewertet werden. Dies diente der Vergleichbarkeit der bisherigen Ergebnisse gegenüber den neu bestimmten Absolutwerten. Die abweichenden Werte der semiquantitativen Auswerteverfahren werden in der Diskussion besprochen. Insbesondere das Alter der Probanden spielte eine entscheidende Rolle. Auch die Flipwinkelbestimmung, die bei dieser Untersuchung im Gegensatz zu Untersuchung Tab 3.3. für jeden Probanden einzeln erfolgte, hatte entscheidenden Einfluß auf die Ergebnisse.

3.6. Bestimmung der Intra/Interobservervariabilität von „SLOOP“

Es wurden jeweils fünf identische 3D-CSI Datensätze von 3 auswertenden Personen für „SLOOP“ segmentiert, d.h. in Kompartimente aufgeteilt. Diese dabei festgelegten räumlichen Zuordnungen wurden anschließend mittels des „SLOOP“ Algorithmus ausgewertet. Es ergab sich im Mittel für die Intraobservervariabilität ein Wert von 7%, die Interobservervariabilität wurde im Mittel mit 9,3% bestimmt. Dabei wurde der Rekonstruktionsprozeß insbesondere auf subjektive Komponenten hin untersucht. Wie schon in 3.4. beschrieben, lieferte die von der „AMARES“ Fitroutine durchgeführte Quantifizierung konstante Ergebnisse ohne Variabilität (bei gleichem „prior knowledge“). Deshalb wurden sämtliche Auswertungen bei konstantem „prior knowledge“ durchgeführt. Das Festlegen der Segmentgrenzen, d.h. das Einzeichnen von Kompartimenten auf ¹H-Bildern der kurzen Herzachse stellte sich als das größte subjektive Element dar.

Tab. 3.8.a / b Zuordnung von Untersucher und Datensatz zur Bestimmung der verschiedenen Variabilitäten

Intravariabilität			
#	Untersucher 1	Untersucher 2	Untersucher 3
Datensatz 1	2x		
Datensatz 2			2x
Datensatz 3		2x	
Datensatz 4		2x	
Datensatz 5	2x		

Intervariabilität			
#	Untersucher 1	Untersucher 2	Untersucher 3
Datensatz 1	X	X	
Datensatz 2	X	X	
Datensatz 3		X	X
Datensatz 4		X	X
Datensatz 5	X		X

In Tab 3.8.a/b wird die Zuordnung der Datensätze zu den einzelnen Untersuchern veranschaulicht. Die Intravariabilitätsbestimmung erfolgte durch Doppeltauswertung durch

einen Untersucher. Im Gegensatz dazu wurden bei der Intervariabilität zwei von verschiedenen Untersucher bestimmte Resultate verglichen.

3.7. Untersuchung der Altersabhängigkeit des Energiestoffwechsels

3.7.1. Alterstruktur der untersuchten Probanden

Die Probandengruppe VII zur Untersuchung der Altersabhängigkeit der Absolutwerte und Verhältnisse der Energiemetabolite untereinander umfaßte 30 Probanden (Tab. 3.9., Abb. 3.9).

Tab. 3.9. Alterstruktur der Probandengruppe VII

Alterstruktur Probandengruppe VII						
	Altersbereich I (21-39)		Altersbereich II (40-59)		Altersbereich III (≥ 60)	
	Alter	Anzahl	Alter	Anzahl	Alter	Anzahl
	24	1	43	2	61	2
	26	3	48	3	63	1
	29	1	52	1	64	2
	31	2	56	1	65	1
	35	1	59	3	67	2
	39	2			72	1
					76	1
Σ Anzahl		10		10		10
Mittelwert	31		52		66	
SD	6		6		5	

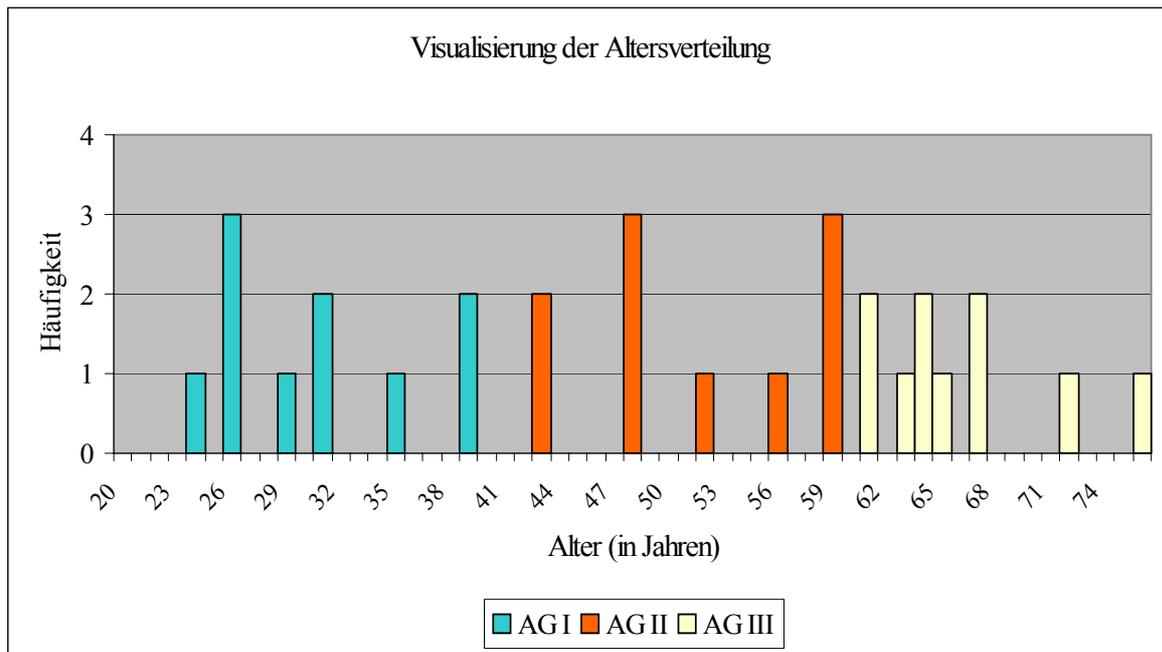


Abb. 3.9. Visualisierung der Alterstruktur der Probandengruppe VII (AG = Altersgruppe)

Dem Lebensalter entsprechend, wurden die untersuchten Probanden in 3 Altersgruppen (AG) eingeteilt. Bei 30 Probanden wurde die relative Phosphormetabolitenkonzentration mit semiquantitativen Auswertemethoden in standardisierter Voxelposition im vorderen Herzseptumdrittel und die absoluten Phosphormetabolitenkonzentration (mmol/kg wt.) bestimmt. Aus diesen Konzentrationswerten wurden wiederum Metabolitenverhältnisse berechnet.

Es traten unterschiedliche Differenz zwischen dem mittleren Lebensalter der Altersgruppe I und II (21) und der Altersgruppe II und III (15) auf.

3.7.2. Metabolitenverhältnisse und Metabolitenkonzentration im Altersverlauf

Zur Überprüfung der Altersabhängigkeit der Metabolitenverhältnisse wurden die 3 Altersgruppen der Probandengruppe VII jeweils getrennt voneinander untersucht und ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.10. und Abb. 3.10. dargestellt.

Tab. 3.10. Probandengruppe VII Altersgruppen (AG) 1-3 mittlere Metabolitenkonzentrationsverhältnisse und SD nach verschiedenen Auswerteverfahren getrennt

Auswerteverf.		„LUISE“ PCr/γ-ATP	„AMARES“ PCr/γ-ATP	„SLOOP“ PCr/γ-ATP	„SLOOP“ PCr/β-ATP	„SLOOP“ PCr/m-ATP	Mittelwert „SLOOP“
Mittelwert	AG 1	1,6	1,7	1,6	1,7	1,7	1,7
SD		0,4	0,5	0,3	0,6	0,4	0,4
Mittelwert	AG 2	1,4	1,3	1,5	1,8	1,6	1,5
SD		0,6	0,3	0,4	0,6	0,4	0,5
Mittelwert	AG 3	1,2	1,3	1,5	1,6	1,4	1,4
SD		0,4	0,4	0,5	0,7	0,4	0,5

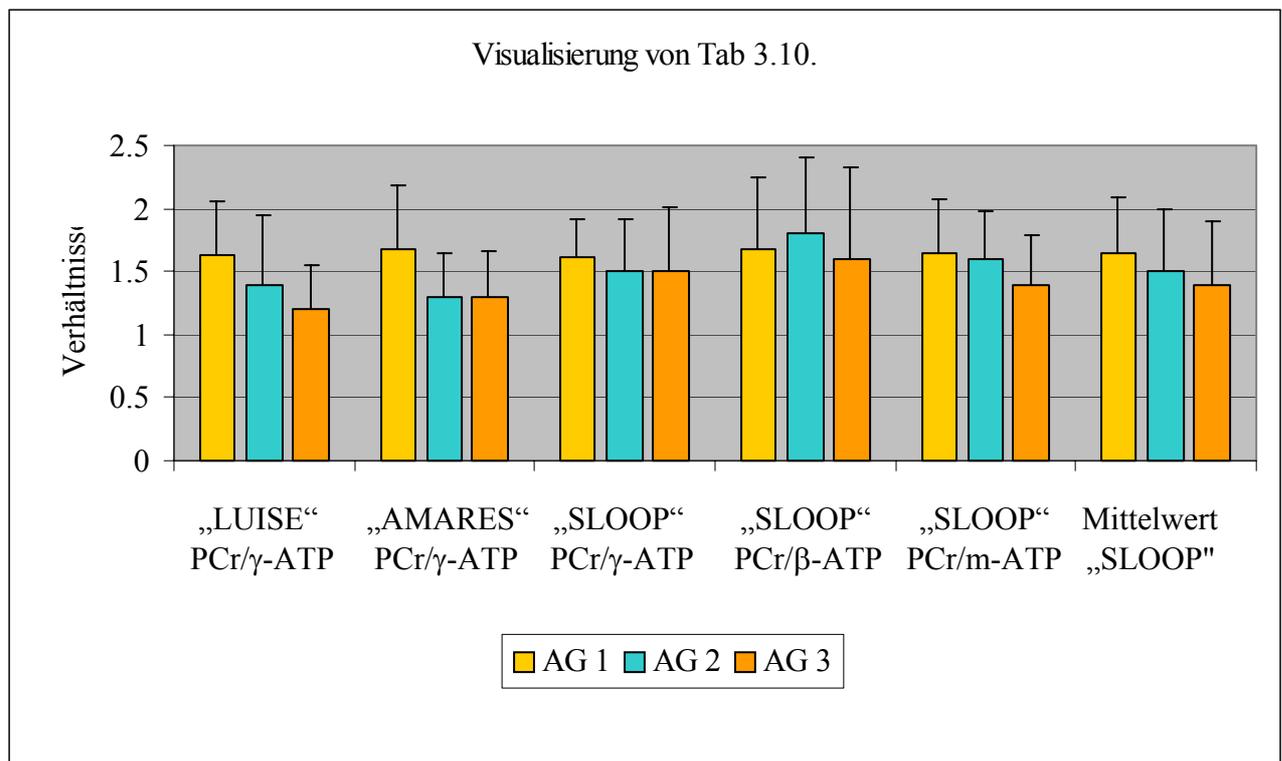


Abb. 3.10. Visualisierung der Ergebnisse von Tab. 3.10.

Die Abb. 3.10. und Tab. 3.10. zeigten, dass die Auswerteverfahren „LUISE“, „AMARES“ und „SLOOP“ innerhalb einer Altersgruppe fast identische Mittelwerte für das PCr/ γ -ATP Verhältnis ergaben. Die Standardabweichung ist im Mittel bei der „SLOOP“ Auswertung am besten. Weiterhin zeigte sich ein Abfall der Metabolitenverhältnisse im Alter bei ansteigender Standardabweichung.

Von allen untersuchten nach Alter gestaffelten Probanden wurden mittels „SLOOP“ Rekonstruktion die absoluten Metabolitenkonzentrationen von PCr, γ -ATP und β -ATP bestimmt (Tab. 3.11., Abb. 3.11.).

Tab. 3.11. Probandengruppe VII Altersgruppen (AG) I-III absolute Metabolitenkonzentration mittels „SLOOP“

	Metabolitenkonzentration (mmol/kg Naßgewicht)			
		PCr	γ -ATP	β -ATP
AG I	Mittelwert	10,6	6,80	7,10
	SD	2,35	1,89	1,36
AG II	Mittelwert	8,90	6,00	5,30
	SD	2,94	1,64	1,67
AG III	Mittelwert	7,80	5,60	5,20
	SD	2,93	1,91	1,91

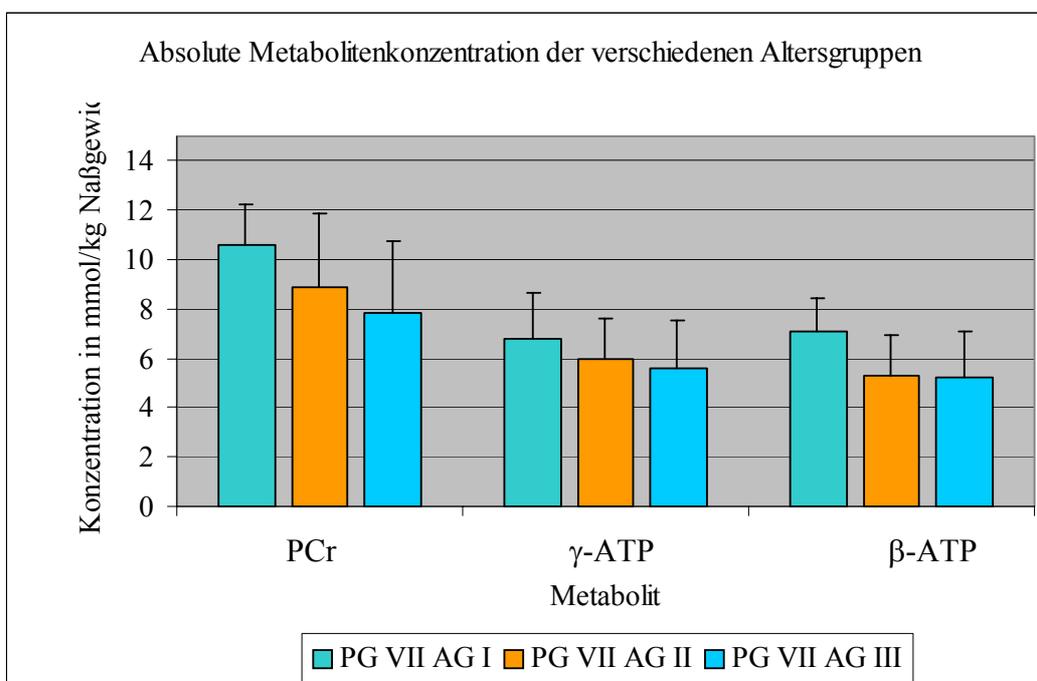


Abb. 3.11. Absolute mittlere Metabolitenkonzentration und SD der verschiedenen Altersgruppen (PG = Probandengruppe AG = Altersgruppe)

Bei den absoluten Metabolitenkonzentrationen zeigte sich ein besonders ausgeprägter Abfall der PCr-Konzentration. Ein Abfall der Konzentrationen war auch bei β -ATP und γ -ATP zu verzeichnen.

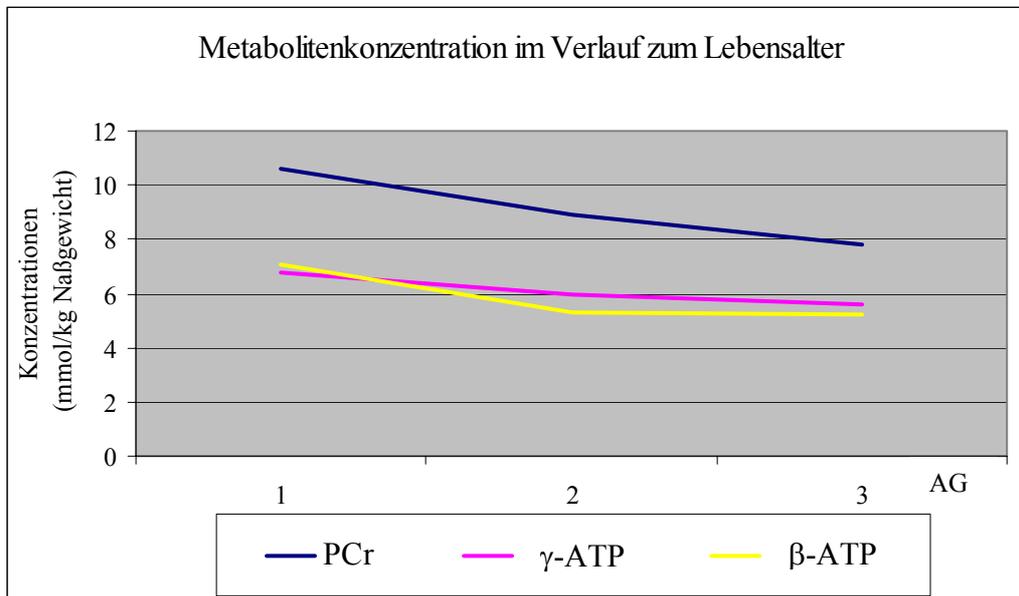


Abb. 3.12. Absolute Metabolitenkonzentration der verschiedenen Altersgruppen im Verlauf

Es zeigte sich die Tendenz zu Reduktion des Phosphormetaboliten mit steigendem Lebensalter (Abb. 3.12). Weiterhin ließ sich zeigen, dass es zu einer in etwa gleichsinnigen Abnahme der Konzentrationen von PCr und ATP kam, ein Umstand der durch semiquantitative Auswertung mit Bildung von Metabolitenratios nicht dargestellt werden konnte (Abb. 3.13.a-c).

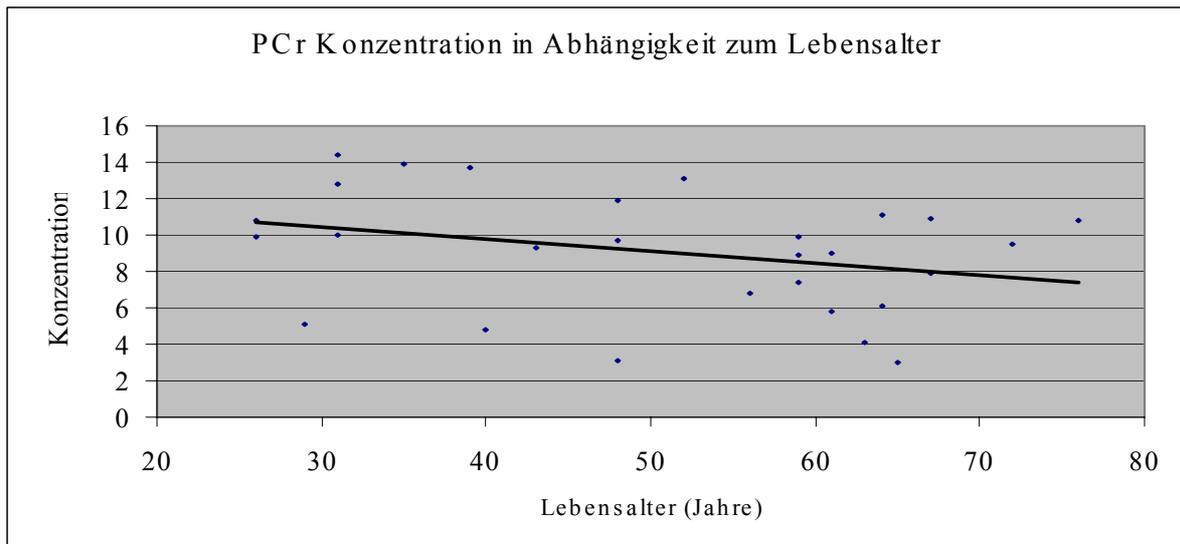
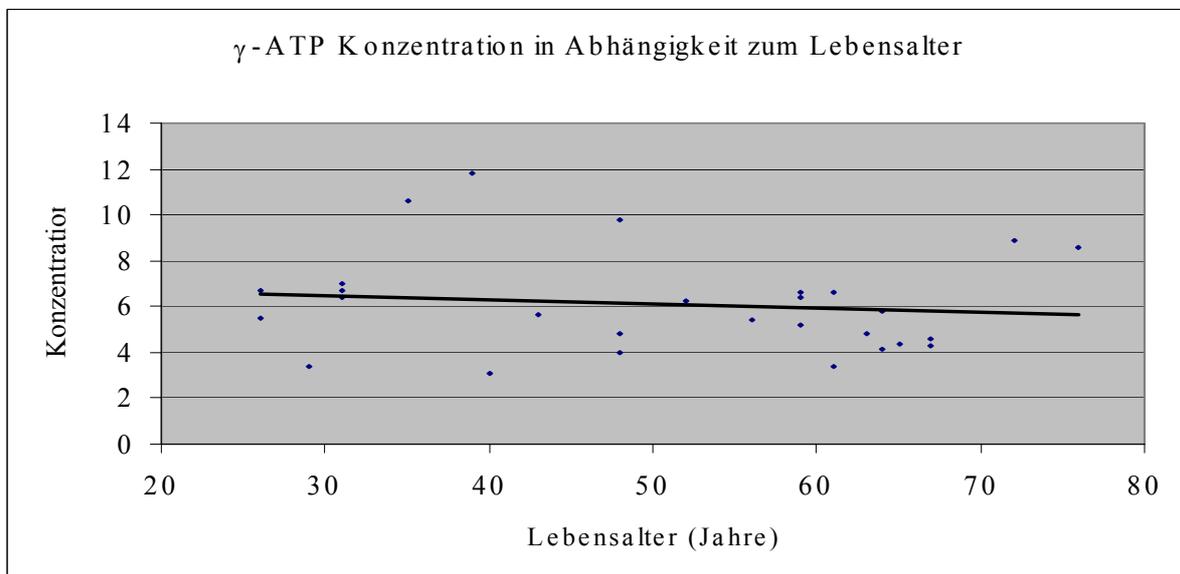
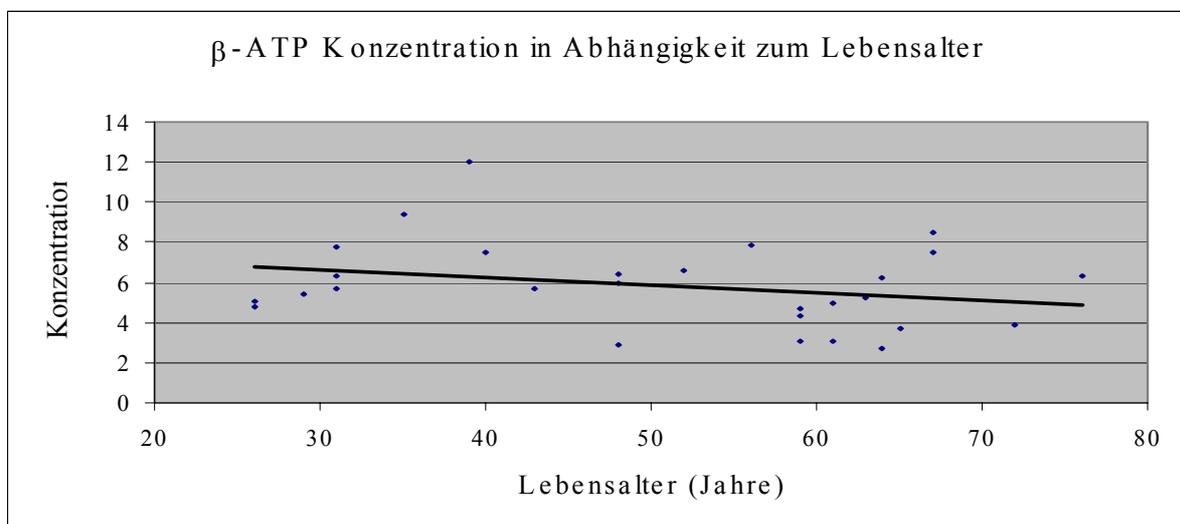


Abb. 3.13a. PCr - Konzentration in Abhängigkeit zum Lebensalter

Abb. 3.13b. γ -ATP - Konzentration in Abhängigkeit zum LebensalterAbb. 3.13c. β -ATP - Konzentration in Abhängigkeit zum Lebensalter

3.8. Energiestoffwechsel und linksventrikuläre Funktionsparameter bei hypertensiver Herzerkrankung

3.8.1. Metabolitenverhältnisse und Metabolitenkonzentration

Die Auswirkungen der hypertensiven Herzerkrankung (HHD) auf den kardialen Energiestoffwechsel stellten sich wie in Tab. 3.12. dar:

Tab. 3.12. Patientenstudie HHD: mittlere Metabolitenverhältnisse und SD nach Auswerteverfahren getrennt

Auswerteverfahren						
	„LUISE“	„AMARES“	„SLOOP“	„SLOOP“	„SLOOP“	Mittelwert
	PCr/γ-ATP	PCr/γ-ATP	PCr/γ-ATP	PCr/β-ATP	PCr/m-ATP	
Mittelwert	1,30	1,57	1,51	1,55	1,53	1,44
SD	0,42	0,85	0,38	0,61	0,38	0,49

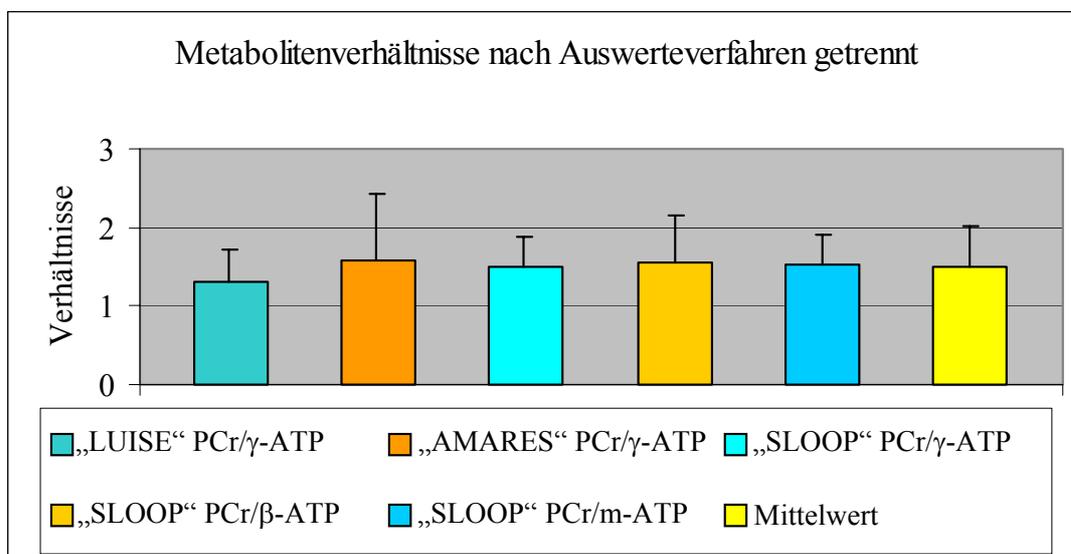


Abb. 3.14. Visualisierung der Ergebnisse von Tab. 3.12.

Die bestimmten Werte lagen alle innerhalb einer Standardabweichung. Insbesondere die Werte von „AMARES“ und „SLOOP“ korrelierten miteinander. Der „LUISE“-Wert war gegenüber den anderen leicht erniedrigt. Die Standardabweichungen des „AMARES“-Wertes war gegenüber den anderen Werten erhöht.

Tab 3.13. Vergleich Patientenstudie HHD vs. altersentsprechender Kontrollgruppe absolute mittlere Metabolitenkonzentrationen und SD mittels „SLOOP“

	Metabolitenkonzentration (mmol/kg Naßgewicht)				
		PCr	γ -ATP	β -ATP	m-ATP
Altersentsprechende Kontrollgruppe	Mittelwert	8,7	6,1	6,2	6,1
	SD	2,9	2,6	2,3	2,4
Patientenstudie HHD	Mittelwert	7,6	5,1	5,0	5,0
	SD	2,3	1,4	1,4	1,4

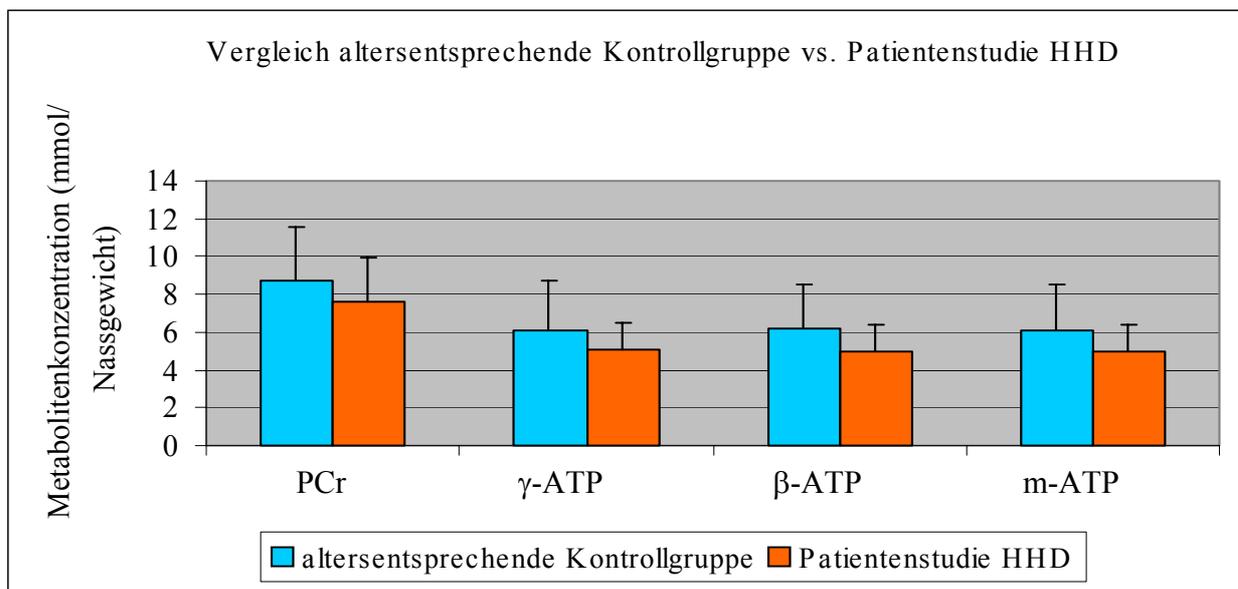


Abb. 3.15. Vergleich altersentsprechende Kontrollgruppe vs. Patientengruppe HHD absolute mittlere Metabolitenkonzentrationen und SD mittels „SLOOP“

Im Vergleich zu einer altersentsprechenden, herzgesunden Probandengruppe zeigte sich bei der Patientengruppe HHD eine Tendenz zur Reduktion der Phosphormetabolite. Dabei stimmten die Reduktion von PCr (-13%) und ATP (γ -ATP -16% / β -ATP -19%) in etwa überein (Tab. 3.13., Abb. 3.15.). Die Standardabweichungen der Phosphormetabolite der Patientengruppe waren geringer.

3.8.2. Linksventrikuläre Funktionsparameter

Die Tab. 3.14.a/b und Abb. 3.16. zeigten deutlich eine signifikante ($p < 0,05$) linksventrikuläre Hypertrophie. Die linksventrikuläre Masse war geschlechtsunabhängig erhöht.

Im Gegensatz dazu war der kardiale Auswurfleistung signifikant ($p < 0,05$) erniedrigt. Bei den weiblichen Patienten wurde eine Reduktion des enddiastolischen Volumens (EDV) bei weitgehend konstantem endsystolischem Volumen (ESV) festgestellt. Das absolut pro Herzschlag ausgeworfene Blutvolumen war somit reduziert. Bei den männlichen Patienten kam es sowohl zu einer Erhöhung des enddiastolischen (+19%) als auch des endsystolischen (+31%) Volumens. Die Differenz von EDV und ESV Erhöhung bedingte eine Reduktion des kardialen Outputs. Dieser Unterschied war besonders im Bezug der Absolutwerte auf den BMI deutlich (Tab.3.14.a/b). Der Bezug auf den BMI war von wesentlich größerem Interesse als der reine Absolutwert, da durch den BMI individuelle Konstitutionsunterschiede weitgehend ausgeglichen wurden. Deutlich wurde dies durch die Veränderung der prozentualen Abweichung der Absolutwerte (1%) im Vergleich der standardisierten (BMI) Werte (-14%).

Tab. 3.14a. linksventrikuläre Funktionsparameter der Patientenstudie HHD im Vergleich zu einer altersentsprechenden Probandengruppe (Mittelwert und SD)

linksventrikuläre Funktionsparameter						
		Individuelle Absolutwerte				
		Masse	EDV	ESV	EF	CO
HHD Pat. weiblich	Mittelwert	155	86	27	69	4,2
	SD	19	20	10	5	0,7
gesunde weibliche Kontrollgruppe	Mittelwert	111	91	26	72	5,1
	SD	15	17	9	5	1,1
Prozentuale ABW		40%	-5%	5%	-4%	-18%
HHD Pat. Männlich	Mittelwert	225	123	44	64	5,1
	SD	62	26	15	8	1,4
gesunde männliche Kontrollgruppe	Mittelwert	152	103	34	68	5,1
	SD	12	27	13	6	1,1
Prozentuale Abw		48%	20%	31%	-6%	1%

Tab. 3.14b. linksventrikuläre Funktionsparameter der Patientenstudie HHD im Vergleich zu einer altersentsprechenden Probandengruppe (MW normalisiert auf BMI)

Linksventrikuläre Funktionsparameter (standardisiert)					
		auf body mass index bezogen			
		Masse	EDV	ESV	CO
HHD Pat. weiblich	Mittelwert	86	48	15	2,3
	SD	12	12	6	0,5
gesunde weibliche Kontrollgruppe	Mittelwert	66	53	15	3,0
	SD	8	8	5	0,6
Prozentuale Abw		30%	-9%	1%	-22%
HHD Pat. männlich	Mittelwert	113	62	22	2,6
	SD	28	12	7	0,7
gesunde männliche Kontrollgruppe	Mittelwert	77	52	17	3,0
	SD	12	13	6	0,6
Prozentuale Abw		46%	19%	31%	-14%

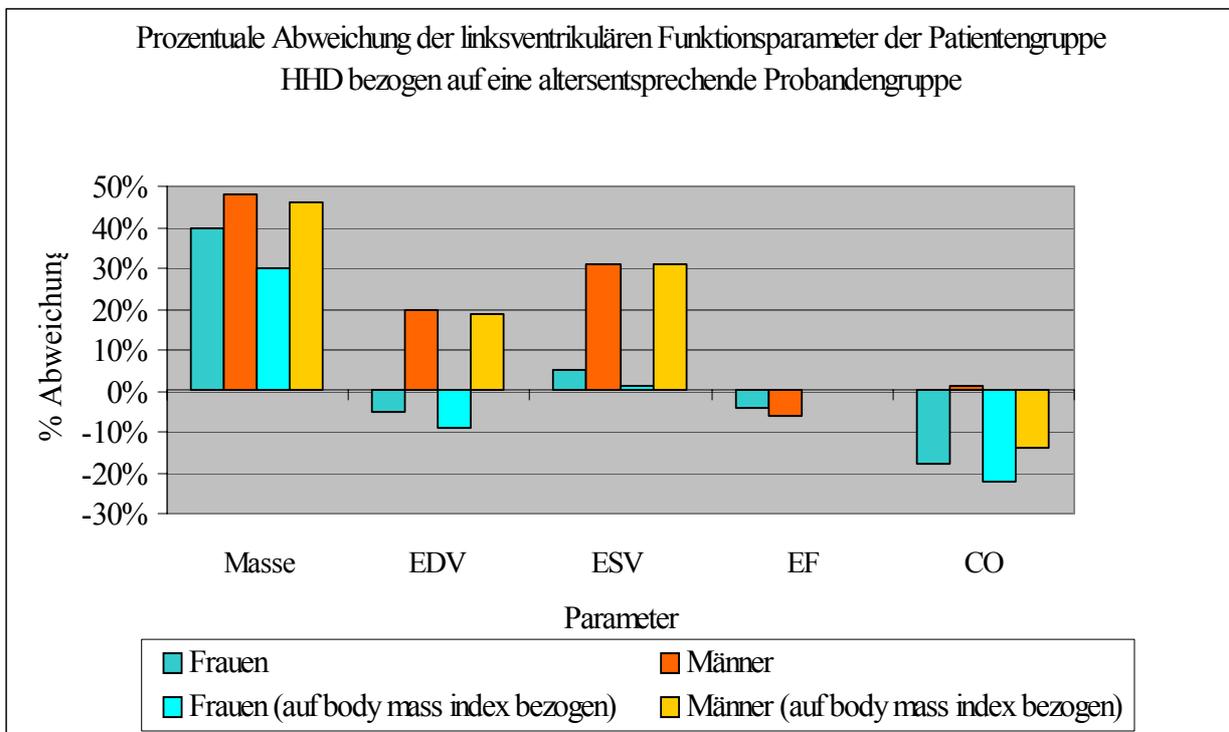


Abb. 3.16. Linksventrikuläre Funktionsparameter der Patientenstudie HHD im Vergleich zu einer altersentsprechenden Probandengruppe

3.9. Energiestoffwechsel bei DCM

3.9.1. Metabolitenverhältnisse und Metabolitenkonzentration

Die Auswirkungen der dilatativen Herzerkrankung (DCM) auf den kardialen Energiestoffwechsel und die linksventrikulären Funktionsparameter wurden untersucht. Zusätzlich sollte bei einem Teil dieser Patienten Veränderungen des Energiestoffwechsels unter medikamentöser Therapie festgestellt werden. Es wurden 8 Patienten in diese Studie aufgenommen (U 1= erste Untersuchung). 3 Patienten erhielten eine Zweituntersuchung (U 2) 6 Monate nach Therapiebeginn mit Bisoprolol.

Die ermittelten Werte für die Patientenstudie DCM (Tab. 3.15., Abb. 3.17.) waren im Vergleich zu gesunden Probanden (Tab. 3.10., Abb. 3.10.) signifikant reduziert ($p < 0,05$). In Abb. 3.18. und Tab. 3.16. zeigte sich deutlich die signifikante Reduktion der Phosphormetabolite der Patienten mit DCM gegenüber einer altersentsprechenden Kontrollgruppe. So war PCr im Mittel um 43% verringert. Die Reduktion des ATP betrug im Mittel 31% (γ -ATP 36%; β -ATP 24%).

Tab. 3.15. Patientenstudie DCM Metabolitenkonzentrationsverhältnisse (Mittelwert und SD) nach Auswerteverfahren getrennt (alle Patienten, Erstuntersuchung).

Auswerteverfahren						
	„LUISE“	„AMARES“	„SLOOP“	„SLOOP“	„SLOOP“	Mittelwert
	PCr/ γ -ATP	PCr/ γ -ATP	PCr/ γ -ATP	PCr/ β -ATP	PCr/m-ATP	„SLOOP“
Mittelwert	0,92	1,01	1,31	1,29	1,29	1,30
SD	0,25	0,47	0,45	0,52	0,46	0,48

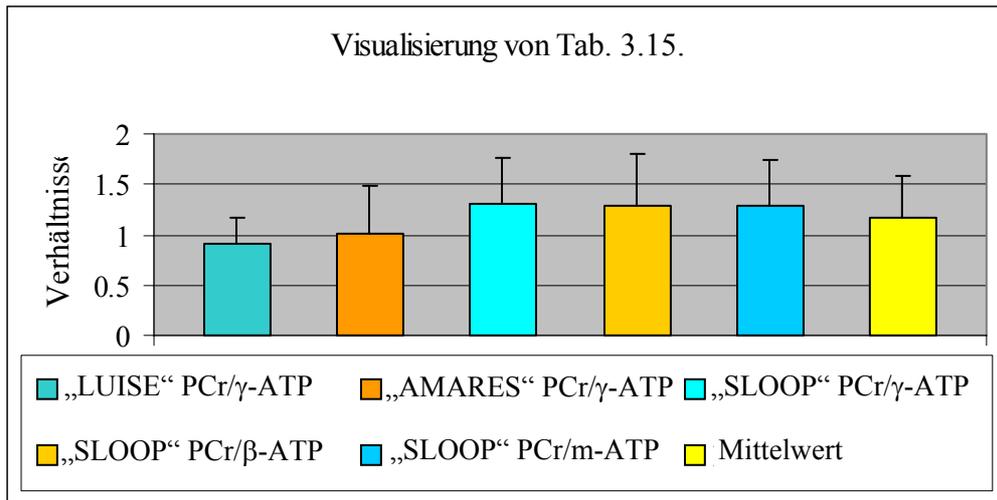


Abb. 3.17. Visualisierung der Ergebnisse von Tab. 3.15.

Tab. 3.16. Vergleich Patientenstudie DCM (U 1) vs. altersentsprechender Kontrollgruppe absolute Metabolitenkonzentrationen (Mittelwert und SD) mittels „SLOOP“

		Metabolitenkonzentration (mmol/kg Naßgewicht)			
		PCr	γ-ATP	β-ATP	m-ATP
Altersentsprechende Kontrollgruppe	Mittelwert	8,9	6,0	5,3	5,6
	SD	2,9	1,6	1,6	1,6
Patientenstudie DCM (U 1)	Mittelwert	5,1	3,8	4,0	3,9
	SD	2,2	0,8	1,0	0,9

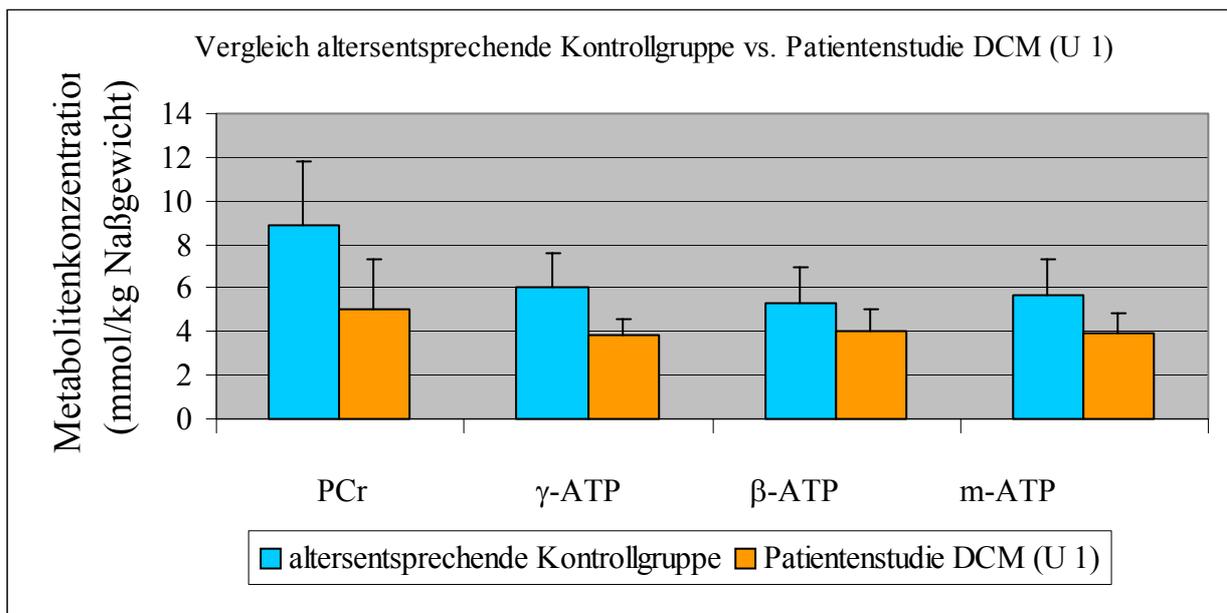


Abb. 3.18. Vergleich Patientenstudie DCM (U 1) vs. altersentsprechende Kontrollgruppe absolute Metabolitenkonzentrationen mittels „SLOOP“

3.9.2. Energiestoffwechsel bei Patienten mit DCM unter medikamentöser Therapie

Die signifikante ($p < 0,05$) Steigerung der Phosphormetabolitenverhältnisse unter Therapie mit Bisoprolol wurde in Tab. 3.17. und Abb. 3.19. deutlich. Mit Ausnahme des mittels „AMARES“ ermittelten Werte zeigten sich übereinstimmende Steigerungen. Auch die Standardabweichungen waren (mit Ausnahme des PCr/ β -ATP Verhältnisses) unauffällig.

Tab. 3.17. Doppeltuntersuchungen Patientenstudie DCM Metabolitenverhältnisse nach Auswerteverfahren getrennt (Ergebnisse Erst- und Zweituntersuchung)

Relative Metabolitenverhältnisse							
		„LUISE“	„AMARES“	„SLOOP“	„SLOOP“	„SLOOP“	Mittelwert
		PCr/ γ -ATP	PCr/ γ -ATP	PCr/ γ -ATP	PCr/ β -ATP	PCr/m-ATP	„SLOOP“
U 1	Mittelwert	0,77	0,60	1,03	1,23	1,11	1,12
	SD	0,23	0,47	0,55	0,89	0,69	0,71
U 2	Mittelwert	0,88	1,22	1,24	1,55	1,38	1,39
	SD	0,33	0,29	0,19	0,42	0,29	0,30

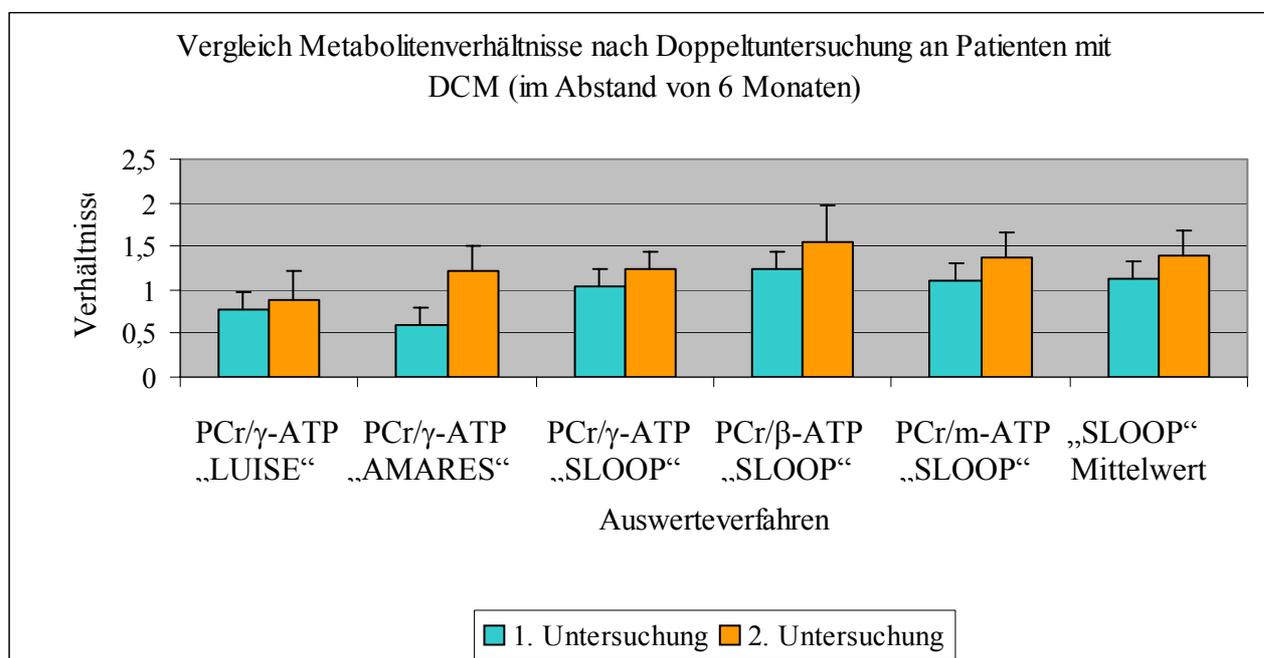


Abb. 3.19. Vergleich Metabolitenverhältnis von DCM Patienten bei Doppeltuntersuchung und Standardherzinsuffizienztherapie in Kombination mit Bisoprolol im Abstand von 6 Monaten (graphische Darstellung von Tab. 3.17.)

Die in Tab 3.18. und Abb. 3.20. gezeigten Zusammenhänge, konnten lediglich als Tendenz aufgefaßt werden. Sowohl PCr als auch ATP zeigten einen Anstieg der Konzentrationen unter Therapie. Dabei stieg die PCr Konzentration erheblich mehr als die des ATP. Die geringe Anzahl der doppelt untersuchten Patienten (n=3) ließ noch keine weiterführende signifikante Berechnung zu. Trotzdem zeigte auch die MRS-Untersuchung dieser Patienten, dass es unter Therapie zu einer Verbesserung der Metabolitenkonzentrationen kommen kann.

Tab. 3.18. Patienten mit DCM absolute Metabolitenkonzentrationen mittels „SLOOP“
Patienten mit Mehrfachuntersuchungen (n=3)

Metabolitenkonzentration (mmol/kg wt.)		PCr	γ -ATP	β -ATP	m-ATP
U 1	Mittelwert	4,0	4,0	3,6	3,8
	SD	2,0	0,7	0,7	0,7
U 2	Mittelwert	7,7	6,2	5,0	5,6
	SD	1,6	0,6	0,6	0,5

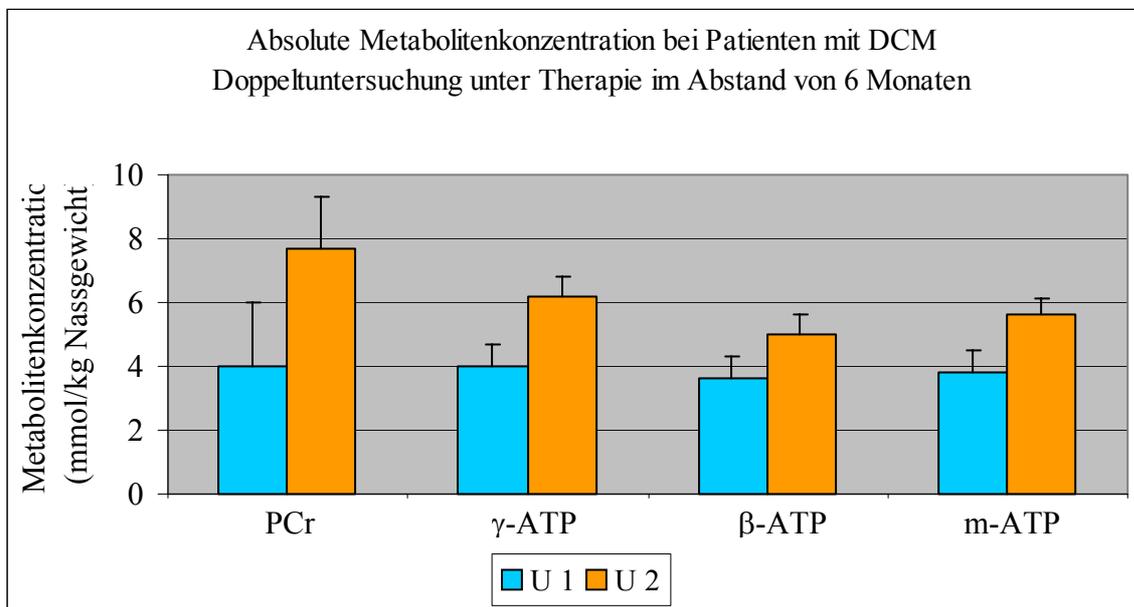


Abb. 3.20. Absolute Metabolitenkonzentration bei Patienten mit DCM nach
Doppeltuntersuchung im Abstand von 6 Monaten (n=3)
(graphische Darstellung von Tab. 3.18.)

4. Diskussion

4.1. Klinische Möglichkeiten zur Erfassung des Herzstoffwechsels

In den westlichen industrialisierten Ländern stellen kardiovaskuläre Erkrankungen nach wie vor die häufigste Todesursache dar. Oft liegen dabei Störungen des Herzstoffwechsels diesen Erkrankungen zugrunde [21].

Dies begründet die Bedeutung von Untersuchungsmethoden, die eine frühzeitige und exakte Erfassung von Stoffwechselstörungen erlauben. Eine Vielzahl verschiedener Ansätze steht dafür derzeit zur Verfügung. Jedoch haben alle diese Methoden im Hinblick auf die Limitationen wie Invasivität, Sensitivität und Einsatzkosten unterschiedliche Nachteile. Eine Idealmethode hinsichtlich dieser Kriterien ist momentan klinisch nicht verfügbar [8;63].

Die Methode, die mit der höchsten Sicherheit Aussagen über die aktuelle Stoffwechsellage bietet, die Herzmuskelbiopsie im Rahmen einer invasiven Herzkatheteruntersuchung, ist mit dem zwar kleinen aber doch signifikant vorhandenen Risikos der Herzwandperforation und einer nachfolgenden möglichen Herzbeutelamponade behaftet. Gewebebiopsien im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung dauern dabei mindestens 20-30 sec, in denen das entnommene Gewebe ohne Nährstoffversorgung ist. Bereits 1987 ist gezeigt worden [25], dass schon nach 25 Sekunden Ischämie eine 30% Verringerung des PCr-Gehalts des Gewebes eintritt. Nachteilig wirkt sich auch der bei vielen Herzerkrankungen beobachtete heterogene Umbau des Herzmuskelgewebes aus. Die entnommenen Gewebeproben umfassen jedoch nur etwa 1 bis 2 mg Herzmuskelgewebe. Somit könnte das entnommene Biopsat möglicherweise aus einer Fibrosierungsregion stammen, so dass nicht zwangsläufig eine sichere Aussage über die Gewebemetabolitenkonzentration getroffen werden kann.

Es ist also wünschenswert, eine Methode zu etablieren, die es erlaubt, die Stoffwechsellage des Herzens nicht invasiv und unmittelbar *in vivo* zu beurteilen. Der Energiestoffwechsel des Herzens läßt sich besonders gut über die Phosphormetabolite PCr und ATP beurteilen, die an allen wichtigen energieverbrauchenden Prozessen beteiligt sind [6;20;57;63;].

Die einzige Methode für die nicht-invasive *in vivo* Bestimmung des Metabolismus des menschlichen Herzens ohne Verwendung von externen Tracern (radioaktiv markierte Metabolitenvorstufen) stellt die ³¹P-Magnetresonanz Spektroskopie (MRS) da [20]. Eine Vielzahl experimenteller Studien belegt die einzigartigen Möglichkeiten dieser Methode [16; 20;33;54;63;75;87]. So ist es im Tierexperiment bei höheren Feldstärken möglich, die Verteilung der Phosphormetabolite mittels der sog. spektroskopischen Bildgebung zu visualisieren und so Narbengewebe deutlich von vitalem Gewebe zu unterscheiden [47].

Die Übertragung der in experimentellen Studien gewonnen Erkenntnisse und erprobten Methoden auf den Menschen ist durch verschiedene Herausforderungen gekennzeichnet [20]. So beträgt die in Tierexperimenten genutzte Feldstärke der eingesetzten Tomographen bis zu 11 T [40]. Damit ist es möglich, innerhalb weniger (1-3) Minuten mit einer hohen Auflösung sogar einzelne Schichten des Herzmuskels getrennt zu analysieren. Einzelne Experimente am Menschen die mit hohen Feldstärken bis 4 T [16;37;64] durchgeführt wurden, zeigen bei akzeptablen Untersuchungszeiten die Möglichkeit, dass auch beim Menschen die Untersuchung einzelner Herzmuskelschichten möglich ist. Dagegen ist für MRS-Untersuchungen am Patienten in Deutschland nur eine Feldstärke von 2 T zulässig. Dadurch kommt es vor allem zu einer Verringerung des SNR und der erreichbaren örtlichen wie spektralen Auflösung. Dies erschwert diagnostische Aussagen [63].

Weiterhin besteht im Tierexperiment die Möglichkeit, das interessierende Organ direkt mittels Organentnahme ohne störende umgebende Strukturen zu untersuchen. Bei der Anwendung dieser Methode auf den Menschen müssen also Lokalisierungsverfahren zur Verfügung stehen, welche das Organ innerhalb des Organismus selektiv erfassen [62]. Zusätzlich ergibt sich dadurch bei der Anwendung der MRS am Menschen das Problem der Kontamination des eigentlichen Untersuchungssignals mit Signalen aus benachbarten Gewebegebieten.

Ein weiterer limitierender Faktor der Anwendung der Methode am Patienten ist die Untersuchungszeit. Eine für Patienten tolerable Untersuchungszeit beträgt etwa 45-60 min. Dementsprechend muß das Untersuchungsprotokoll darauf abgestimmt sein. Für die Nachbearbeitung der Spektren ist das SNR von ausschlaggebender Bedeutung. So würde z.B. bei einer Verdoppelung der Untersuchungszeit das SNR um den Faktor $\sqrt{2}$ ($\approx 1,41$) zunehmen oder die Qualität der Lokalisierung sich ebenfalls verbessern. Auch eine Erhöhung des Voxelvolumens führt zu einer Verbesserung des SNR. Damit verbunden ist jedoch eine Verschlechterung der diagnostische Aussagekraft, da auch oft lokalisierte Prozesse beschrieben werden müssen bzw. durch die geometrische Voxelform eine verstärkte Kontamination des Signals mit umgebenden Strukturen eintritt. Das Untersuchungsprotokoll, in dem diese Parameter definiert werden, stellt also immer einen Kompromiß zwischen Lokalisation und SNR des erhalten Spektrums und damit der diagnostischen Aussage einerseits und der Belastung des Patienten durch die Untersuchung andererseits da.

Die räumlich kodierte Aufnahme der spektroskopischen Daten setzt eine räumlich konstante Position des untersuchten Gewebes voraus. Eine herzsschlagbestimmte (herzsschlaggetriggerte) Untersuchung ist deshalb unabdingbar für die spektroskopische Untersuchung des Herzens.

Weiterhin muß die Kontamination mit Signalbestandteilen aus umgebenden Gewebearealen, welche Phosphormetaboliten enthalten (v.a. Skelettmuskulatur und Leber) unterdrückt, oder bei der Nachverarbeitung mit berücksichtigt werden. Dies aber führt zu einer Verschlechterung des SNR und damit zu einer reduzierten räumlichen Auflösung [7;10].

Desweiteren haben herkömmliche, semiquantitative Nachbearbeitungsverfahren der spektroskopischen Lokalisierungsmethoden den Nachteil, dass die Grenzen des selektierten Volumens nicht mit den realen anatomischen Grenzen der untersuchten Gewebeareale übereinstimmen. Dies führt zu Kontamination und Signalverlust. Die herkömmlichen, semiquantitativen Nachbearbeitungsverfahren erlauben bisher auch nur eine relative Aussage über die Phosphormetabolitenkonzentration [8;63]. So wird als Standardparameter des energetischen Zustandes des Herzens das PCr/ATP Verhältnisse verwendet. Die Konzentrationen von PCr und ATP stehen über die Gleichgewichtsreaktion der Kreatinkinase in Verbindung. Im gesunden, ruhenden Herzmuskel favorisiert diese Gleichgewichtsreaktion die Synthese des ATP gegenüber der PCr Synthese etwa um den Faktor 100. Das führt in Streßsituationen dazu, dass der ATP-Gehalt des Gewebes, bei nicht inhibierter Kreatinkinase, erst dann sinken wird, wenn PCr-Gehalt bereits substantiell gesunken ist. In Situationen, wie z.B. nach Ischämie (und damit unter pathologischen Bedingungen), bei denen es zu einer gleichsinnigen Abnahme des PCr- und ATP-Gehaltes der Herzmuskelgewebes kommt, kann über das PCr/ATP Verhältnis der herkömmlichen semiquantitativen Auswerteverfahren nur schwer eine Aussage über die Stoffwechsellage getroffen werden. Dieser Zusammenhang zeigt eindeutig die Limitationen denen die bisherigen Verfahren unterworfen sind [69;74].

Deshalb ist es das Ziel, einfache, schnelle und exakte Methoden zur Bestimmung von absoluten Konzentrationswerten der hochenergetischen Phosphate (HEP) zu etablieren.

Bottomley et al. beschreibt 1990 als erster eine Technik zur Absolutquantifizierung [15]. Andere Verfahren zur Absolutquantifizierung werden von Yabe et al. [103], Okada et al. [79] und Meininger et al. [62;63] beschrieben. Trotz technischer Verbesserungen von Hard- und Software zeigt sich, dass abhängig von der Lokalisierungsmethode Probleme bestehen bleiben. Bis heute gibt es nur eine geringe Anzahl von Publikationen mit Methoden zur Absolutquantifizierung, dies ist beweisend für die enormen technischen Herausforderungen in Bezug auf diese Thematik [14;79;103].

Mit der „SLOOP“ Methode steht seit kurzem eine Möglichkeit der Absolutquantifizierung zu Verfügung, welche die höchste bisher beschriebene Genauigkeit aufweist [8;11;57;62;63]. Sie erlaubt weiterhin eine genaue Anpassung der Voxelgrenzen an anatomischen Strukturen, eine Möglichkeit, die momentan in keinem anderen Rekonstruktionsverfahren mit vergleichbarer Qualität verfügbar ist. Daraus resultiert eine verminderte bis aufgehobene Kontamination verbunden mit einer erhöhten Sensitivität (Abb. 4.1.) [48;59]. Die Kontaminationsfreiheit zeigt sich durch die stark verringerten Amplituden der Phosphormetabolite 2,3-DPG (hauptsächliche aus Erythrozyten, den Amplituden von PME und P_i unterliegend) und PDE in den durch „SLOOP“ rekonstruierten Spektren (vgl. Abb. 4.2.).

Zusätzlich werden bei „SLOOP“ während des Datenrekonstruktionsprozesses ortsabhängige Veränderungen (spatial varying effects) von Parametern wie Feldstärke und Spulencharakteristik, im Gegensatz zu herkömmlichen semiquantitativen Nachbearbeitungsverfahren mitbeachtet [57]. Durch die Verwendung eines externen Standards können absolute Konzentrationen quantifiziert werden [62;63]. Einer der Hauptvorteile von „SLOOP“ ist, dass das Signal im Gegensatz zu herkömmlichen semiquantitativen Rekonstruktionsverfahren größtenteils aus dem im 1H Bild ausgewähltem Volumen (Voxel) kommt.

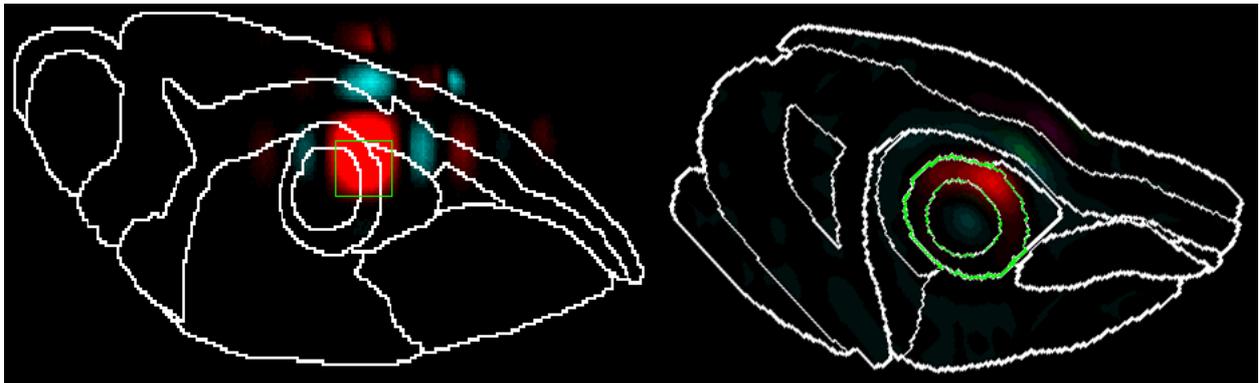


Abb. 4.1. Schematisierte Darstellung des Ursprunges der Punktbildfunktion (PBF) bei der herkömmlichen semiquantitativen Rekonstruktion (links, schematisierte Voxellage hellgrün) und bei der Rekonstruktion durch „SLOOP“ (rechts, ausgewähltes Herzkompartment ist hellgrün) beide basierend auf einem vergleichbarem 3D-CSI Datensatz. [modifiziert nach Landschütz et al. MAGMA 1998; 6: 155]

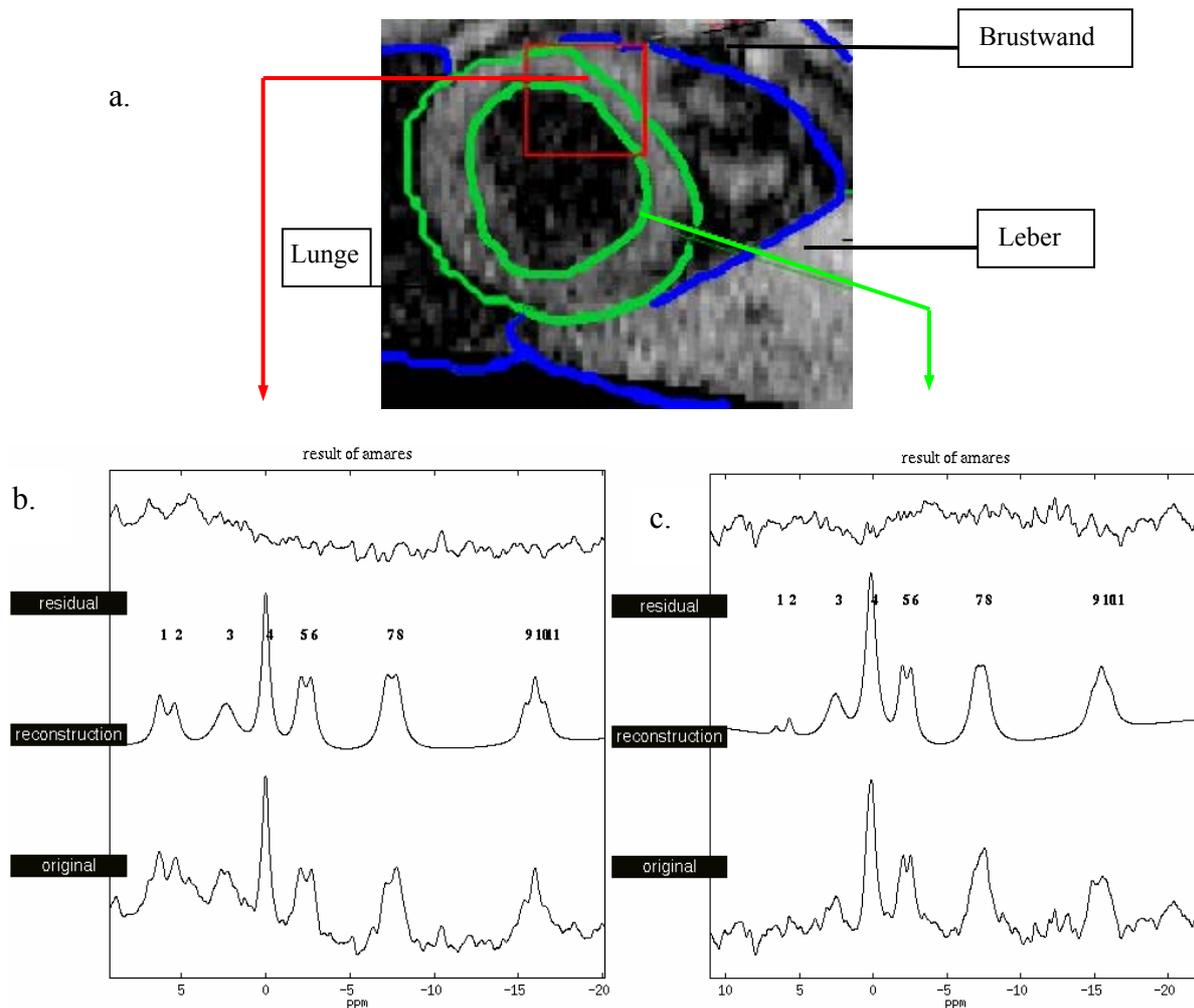


Abb. 4.2. a: segmentiertes ^1H Bild der kurzen Herzachse mit Darstellung der Herkunftsorte der rekonstruierten Spektren

b: semiquantitative Rekonstruktion

c: Rekonstruktion mittels „SLOOP“

Spektren eines Probanden, gleicher 3D-CSI Datensatz, unterschiedlich rekonstruiert, Quantifizierung mittels AMARES Fitroutine

Eindeutig zu erkennen sind die verminderten Peakamplituden der Peaks 1-3 in dem mit „SLOOP“ rekonstruierten Spektrum. Diese repräsentieren 2,3 DPG (Peak 1 und Anteile am Peak 2) und die Phosphodiester die größtenteils im Blut vorkommen.[modifiziert nach von Kienlin et al. J Magn Reson Imag in press]

In letzter Zeit ist eine gestiegene Anzahl von Publikationen erschienen, die sich mit der Rolle der Energiemetabolite bei kardialen Erkrankungen beschäftigen [8;56;78;94]. Trotzdem sind noch immer fundamentale Fragen offen bzw. in der Diskussion. Durch eine genauere MRS Technologie, die eventuell auch in Kombination mit anderen Verfahren wie der Morphologieanalyse am Menschen zum Einsatz kommt, sollte es möglich sein, auch diese genauer zu verstehen.

In dieser Arbeit wurden Ergebnisse sowohl mit zwei herkömmlichen, semiquantitativen, Methoden, als auch mit einer neuen, absolutquantifizierenden Methode ermittelt. Auf die Verwendung der semiquantitativen Methoden wurde nicht verzichtet, um

- die Vergleichbarkeit der verwendeten Methode gegenüber früheren Publikationen zu begründen und
- um die Ergebnisse innerhalb der Studien zu vergleichen, da bei älteren Studien keine Absolutquantifizierung möglich ist.

Die Akquirierung der ^{31}P 3D-CSI Experimente wurden für die semiquantitative Nachbearbeitung optimiert. Dabei war die Erarbeitung eines standardisierten Untersuchungsprotokolls von Bedeutung. Dieses Untersuchungsprotokoll wurde im Rahmen dieser Arbeit lediglich einmal abgeändert. Diese Abänderung betraf die Dimensionen des Bildfeldes (field of view, FOV). Das ursprüngliche FOV hatte die Dimensionen 200x200x320. Für die Nachbearbeitung mittels „SLOOP“ hätte dies eventuell zu Einklappeffekten an den Matrixgrenzen geführt. Deshalb wurde das FOV auf die Dimensionen 400x400x320 vergrößert. Gleichzeitig wurde die Auslesematrix von 8x8x8 Phasenkodierschritte auf 16x16x8 geändert. Ergebnisse, welche vor und nach dieser Änderung erhalten wurden, lassen sich vergleichen, da:

1. die Voxelgröße konstant blieb (25ml)
2. die Anzahl der Anregungen konstant blieb (Anregungen = Mittelungen x Anzahl der Phasenkodierschritte).

Für die Absolutquantifizierung wurde auf der Unterseite der Spule ein externer Standard befestigt. Dieser hatte keinerlei Auswirkungen auf die aufgenommenen Signale, wie experimentell durch Phantommessungen der Spule mit und ohne externen Standard bewiesen wurde [62].

Da sämtliche spektroskopische Untersuchungen an Patienten und unter Verwendung von NOE durchgeführt wurden, mußten die Verstärkungsfaktoren bestimmt werden. Der Vorteil von NOE ist die signifikante Verbesserung des SNR der akquirierten Spektren. Dies ist besonders dann bei Patienten von Bedeutung, die einen verschlechterten kardialen Metabolismus aufweisen, d.h. die Amplituden der Phosphormetabolite kleiner sind. Auch ist der Abstand des Herzens zur Spule bei älteren Probanden/Patienten oft durch vermehrtes subkutanes Fett vergrößert, dies ist gleichbedeutend mit einer Verschiebung der untersuchten Region in einen schlechteren Empfindlichkeitsbereich der Spule.

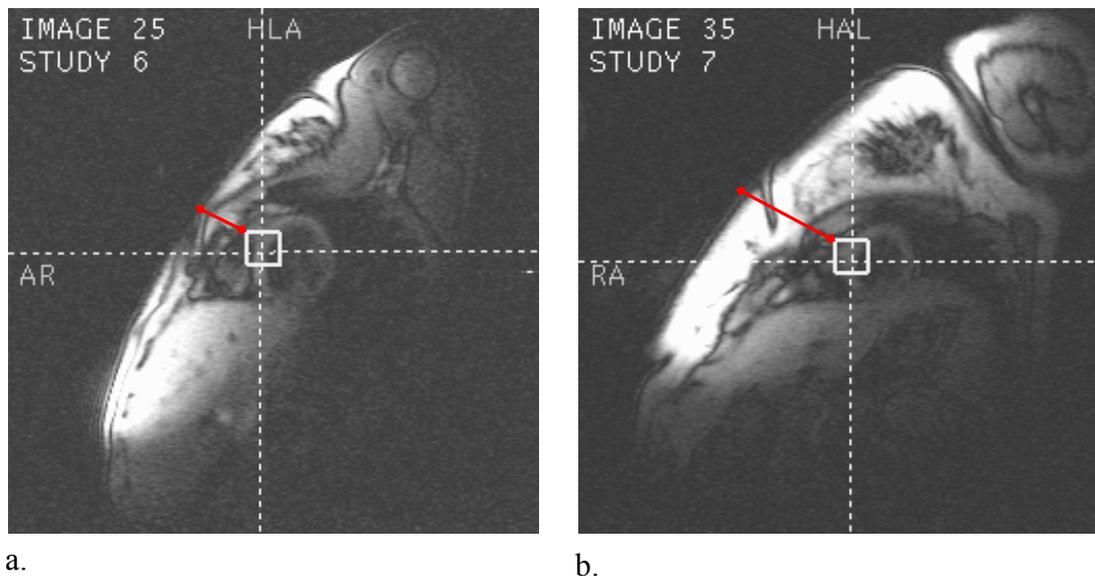


Abb. 4.3. a: kurze Herzachse bei einer 26-jährigen Probandin
b: kurze Herzachse bei einer 41-jährigen Probandin
Deutlich sichtbar ist der vergrößerte Abstand des Herzens zur Körperoberfläche in Abb. 4.3.b.

Durch die Verwendung von NOE verbesserte sich das SNR der Spektren. Andere publizierte Studien verzichteten auf die Verwendung von NOE [56]. Wie schon in Kap. 1 erläutert, gibt es prinzipiell mehrere Möglichkeiten das SNR zu steigern. Am einfachsten ist die Realisierung von veränderten Meßparametern wie Experimentdauer und der damit verbundenen Erhöhung der Mittellungen. Diesem steht jedoch die maximal von Patienten tolerierte Meßzeit (etwa 45-60min) entgegen. Weiterhin besteht die Möglichkeit der Vergrößerung der Untersuchungsregion bzw. des Untersuchungsvolumens (Voxel). Die diagnostische Verwertbarkeit für lokalisierte Untersuchungen am menschlichen Herzen wird durch große Untersuchungsvolumina (>30ml) jedoch stark eingeschränkt. Auch die Art des verwendeten Lokalisierungsverfahrens wirkt sich auf das SNR aus. Bei

Lokalisierungsverfahren wie 3D-CSI wird ein Teil (13%) des Ursprungssignals für jede Phasenkodierrichtung (x;y;z) verbraucht. Allerdings erlauben Lokalisierungsverfahren wie 3D-CSI die gleichzeitige Aufnahme von Signalen von mehreren Untersuchungsvoxeln.

Die Verwendung von NOE verbesserte das SNR ohne sich nachteilig auf andere Meßparameter wie Voxelgröße und Meßzeit auszuwirken. Allerdings mußten die geräteeigenen und experimentspezifischen Verstärkungsfaktoren in einer separaten Studie bestimmt werden. Durch das vergrößerte SNR bei der Verwendung von NOE verbesserte sich die Quantifizierbarkeit der Spektren, dies führte zu kleineren Standardabweichungen der bestimmten Metabolitenintegrale. Auch der statistische Fehler der manuellen Korrektur bei der Verwendung der semiquantitativen Auswertungssoftware „LUISE“ wurde dadurch reduziert. Die Korrektur des \int Metabolit-Peak mit den experimentell bestimmten Korrekturwerten, die selber wiederum mit einer Standardabweichung bestimmt wurden, vergrößerte allerdings wieder die Standardabweichung der erhaltenen Ergebnisse. Letztlich gab jedoch die wesentlich bessere Qualität der Spektren den Ausschlag für die Verwendung von NOE.

Die ermittelten Verstärkungsfaktoren wurden mit den entsprechenden Literaturangaben in Mittelwert und Standardabweichung verglichen (Tab.3.2.). Dabei fiel auf, dass der NOE-Korrekturwert für PCr bei allen verglichenen Publikationen [20;77] um 1,6 lag, während die NOE-Korrekturwerte für die anderen Metabolitenintegrale stärker divergierten. In Kap. 1.3.3. wurde bereits darauf hingewiesen, dass die NOE Korrekturwerte eine gerätespezifische Abhängigkeit aufweisen. Für die nachfolgenden Studien waren besonders die Verstärkungsfaktoren für γ -ATP und PCr für die Bildung von PCr/ γ -ATP Verhältnissen und der Verstärkungsfaktor von PME für die Blutkorrektur von Interesse. Im Gegensatz zu PME waren die Standardabweichungen der NOE-Korrekturwerte bei γ -ATP und PCr besonders niedrig. Bei PME kam es mit der Auswertemethode „AMARES“ zu spektralen Auflösungs-schwierigkeiten, dies zeigte sich in relativ hohen Standardabweichungen (Tab. 3.1.). Aus diesem Grund wurde ein Korrekturfaktor für die Peakintegrale 1 und 2 (PME und P_i) bestimmt. Dadurch wurde im Mittel die Standardabweichung für die bestimmten Amplituden der Metabolitenpeaks 1 und 2 um 50% bzw. 5% verbessert. Die Formel zur Korrektur der Blutkontamination der Spektren wurde entsprechend modifiziert (Gleichung 2.2a und b S.33).

Die Bestimmung der geräteeigenen NOE Verstärkungsfaktoren war eine grundlegende Voraussetzung für die sich anschließenden Probanden- und Patientenstudien [10].

Ein weiteres Problem für die MRS am Menschen ist die Quantifizierung der erhaltenen Signale. Verschiedene Methoden stehen dafür zur Verfügung. Wünschenswert wäre eine Methode, die subjektive Benutzereinflüsse ausschließt und trotzdem jedes einzelne Spektrum individuell mit hoher Genauigkeit quantifiziert. Solche Methoden erfordern als Voraussetzung ein Vorwissen („prior knowledge“) über das zu erwartende Spektrum, wie es auch bei der verwendeten Fitroutine „AMARES“ [101] der Fall ist. Bei reduziertem SNR des zu quantifizierenden Spektrums kann es jedoch passieren, dass die reduzierte spektrale Auflösung mit dem prior knowledge interferiert [62]. In einem solchen Fall kann es vorkommen, dass die berechneten Metabolitenintegrale den Grenzwerten des prior knowledge entsprechen.

Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse mit den zu Verfügung stehenden semiquantitativen Auswertungsprogrammen „LUISE“ und „AMARES“, wurde in der Probandengruppe IV bestimmt. Die entsprechenden Variabilitäten (Intra-/Interobservervariabilität) waren im Mittel $<5\%$ (4,5% / 4,2%) für das Nachbearbeitungsprogramm „LUISE“. Für die Amplituden der Metaboliten PCr und γ -ATP wurde die mittlere Interobservervariabilität mit 0,9% bzw. 1,2% und die mittlere Intraobservervariabilität mit 1% bzw. 4% bestimmt. Die mittlere Intraobservervariabilität für PME lag bei 8,5% und die mittlere Interobservervariabilität bei 16%. Die hohe mittlere Interobservervariabilität von PME ließ sich durch die spektrale räumliche Nähe (in ppm) zu P_i und die z.T. schlechte spektrale Auflösung, die zu Überlappungen der Peaks im Spektrum führte, begründen. Das bestimmte \int PME hatte für die Bestimmung der Metabolitenverhältnisse nur zweitrangige Bedeutung. Durch die modifizierte Blutkorrektur (Gleichung 2.2.b bzw. 2.3. S.33) wurden nur 15% des \int PME ins Verhältnis zu dem dem γ -ATP unterliegenden γ -ATP_{Blut} gesetzt [9].

Das Nachbearbeitungsprogramm „AMARES“ zeigte keinerlei Variabilitäten. Die Benutzerinteraktion, die zur Angabe von Amplitude und Halbwertsbreite dienten (Anhang Pos. E), hatte in einem weitem Bereich keine Auswirkungen auf die erzielten Ergebnisse. Lediglich bei grob falschen Vorgabewerten konnten geringe Abweichungen festgestellt werden. Darin war ein großer Vorteil des Nachbearbeitungsprogramms zu sehen. Die verwendeten Fit-Routinen kamen deshalb auch bei der Auswertung mittels „SLOOP“ zum Einsatz [8;11;57;62;63].

Schlußfolgerungen die sich durch den Einsatz der Methoden und Quantifizierungsprogramme ergeben:

1. Mit 3D-CSI gelingt eine Verbesserung hinsichtlich herkömmlicher Technik
 - Die doppelte Angulation erreicht durch bessere Anpassung an die anatomischen Gegebenheiten eine verminderte Kontamination der Untersuchungsvoxel.
 - 3D-CSI erlaubt bei der Auswertung eine verbesserte Zuordnung der Voxelposition zur anatomischen Lage. So können z.B. die Signale aus Vorderwand und Herzseptum eindeutig zugeordnet werden.
 - Durch die gleichzeitige Aufnahme mehrerer Voxel lassen sich verschiedene Areale unter identischen Untersuchungsbedingungen vergleichen.
 - Durch die Verwendung von NOE kann das SNR entscheidend verbessert werden.

2. Folgende Nachteile ergeben sich durch die Verwendung von 3D-CSI
 - Die Kontamination aus den Nachbarvoxeln (Voxelbleeding) steigt mit der Zahl der Phasenkodierschritte an.
 - Die Untersuchungszeit verlängert sich auf durchschnittlich 30min.
 - Areale, die entfernt von der Spule liegen (z.B. Hinterwand) können weiterhin nicht erfaßt werden.

3. Im Vergleich der semiquantitativen Auswertungsverfahren zeigt sich bei der Verwendung von „AMARES“ im Gegensatz zu „LUISE“ eine schnellere, objektivere Datennachverarbeitung ohne Intra-/Intervariabilität der Ergebnisse.

4.2. Semiquantitative Erfassung von Normalwerten

In der Probandengruppe III wurden die Mittelwerte des PCr/ γ -ATP Verhältnisses von gesunden Probanden bestimmt. Die erzielten Ergebnisse sind in Tab. 3.3. dargestellt. Die bestimmten Werte zeigten eine Zunahme der Standardabweichung nach den einzelnen Korrekturen. Dies war u.a. auf die Verwendung von Korrekturfaktoren zurückzuführen, die ihrerseits wiederum eine eigene Standardabweichung haben. Weiterhin fiel auf, dass die Standardabweichung der verwendeten Auswerteprogramme unterschiedlich stark anstieg. Nach der Korrektur für NOE sank das bestimmte PCr/ γ -ATP Verhältnis, dies begründete sich durch den höheren NOE Korrekturwert für PCr (1,6) im Gegensatz zu γ -ATP (1,4). Bei der anschließenden Blutkorrektur kam es wieder zum Anstieg des PCr/ γ -ATP Verhältnis, weil das γ -ATP Integral für den Blut γ -ATP Anteil korrigiert wurde und der Wert des Verhältnisses durch einen kleiner werdenden Nenner sich vergrößerte. Die abschließende Sättigungskorrektur führte zu einer nochmaligen Steigerung des PCr/ γ -ATP Verhältnis durch den höheren T_1 -Wert für PCr (4,4s) im Gegensatz zu γ -ATP (2,6s).

Der Zusammenhang zwischen den Bezugspunkten ergibt sich aus Gl. 2.4.. Der bestimmte Endwert von $1,69 \pm 0,23$ stimmt sehr gut mit den bisher publizierten Ergebnissen überein [14;28;79]. Es besteht heute Übereinstimmung, dass im gesunden Herzmuskel das Verhältnis der Phosphormetabolite PCr und γ -ATP etwa 1,65 bis 1,85 beträgt. Je nach der Art der durchgeführten MRS-Untersuchung müssen entsprechende Korrekturen mit berücksichtigt werden. Die Anzahl der nachfolgenden Korrekturen und die Abhängigkeit der Endergebnisse von den Korrekturfaktoren die in dieser Studie zum Einsatz kommen, werden in Abb. 3.5. gezeigt. Damit wird deutlich, dass die Endergebnisse gerätespezifische Endergebnisse darstellen und der Vergleich zwischen auf verschiedenen Geräten ermittelten Ergebnissen diesen Zusammenhang berücksichtigen muß. Die Bestimmung von Metabolitenverhältnissen im gesunden Myokard ist eine notwendige Bedingung, um Aussagen über den Energiestoffwechsel im Myokard von Patienten abzuleiten.

4.3. Quantitative Erfassung von Normalwerten

Wie bisherige Erkenntnisse aus dem Tiermodell über den Herzstoffwechsel zeigen, kommt es bei Störungen des Herzstoffwechsels initial zu einer Depletion der myokardialen PCr Konzentration. Erst bei einer signifikanten Abnahme der PCr Konzentration kommt es auch zu einer Reduktion der myokardialen ATP Konzentration (siehe Kap. 1.6.). Neuere Erkenntnisse weisen jedoch auch darauf hin, dass insbesondere bei ischämischen Prozessen es zu einer gleichsinnigen Abnahme der myokardialen Metabolitenkonzentrationen kommt, die sich nicht zwangsläufig in einem veränderten Verhältnis manifestieren müssen [69].

Deshalb wurden in der Probandengruppe V die Metabolitenkonzentrationen von gesunden Probanden bestimmt. Mittels „SLOOP“ gelang es Absolutkonzentrationen mit der kleinsten bisher publizierten Standardabweichung für nicht invasive Untersuchungsverfahren zu bestimmen [63]. Mit der Untersuchung der Probandengruppe V und der damit verbundenen Ermittlung der Absolutwerte der Phosphormetabolite PCr und γ -ATP wurde die Voraussetzung geschaffen, Patienten mit unterschiedlichen globalen Herzerkrankungen zu untersuchen und zu bewerten.

Der Vergleich von Absolutwerten muss differenziert betrachtet werden. Die mit der kleinsten Standardabweichung behafteten Untersuchungsergebnisse ergeben sich bei der invasiven Biopsie. Ziel ist es jedoch, nichtinvasive Diagnostikmethoden zu entwickeln. Als Lokalisierungsmethode hat sich in den meisten Forschungsgruppen das CSI durchgesetzt. Die Anzahl der verwendeten Phasenkodierungen unterscheidet sich bei den unterschiedlichen Forschungsgruppen ebenso wie die Art und Anzahl der durchgeführten Korrekturen. Weiterhin wird die Höhe der bestimmten Konzentrationen von dem Experimentaufbau und der eingesetzten Auswertemethode mitbestimmt.

Die hier vorgestellte „SLOOP“ Methode wurde 1991 von v. Kienlin et. al. zum ersten Mal beschrieben. Die erste Anwendung am Menschen fand sie 1998 [59]. Die erste publizierte Absolutquantifizierung am gesunden menschlichen Myokard erschien 1999 [63]. Bislang wurde diese Technik bei Patienten mit HHD, DCM und Herzklappenerkrankungen eingesetzt [6]. Mit der freien Voxelanpassung mittels „SLOOP“ und der damit verbundenen Vermeidung von Kontaminationen gelingt ein weiterer wichtiger Schritt im Hinblick auf den klinischen Einsatz dieser Methode.

Schlußfolgerungen, die sich durch die Bestimmung der Normalwerte ergeben:

1. Die mit 3D-CSI und semiquantitativer Auswertung berechneten Werte stimmen mit anderen Forschungsergebnissen überein.
2. In Abhängigkeit von den verwendeten Korrekturfaktoren kommt es zu einem Anstieg der Standardabweichungen. Bei einem Vergleich von Ergebnissen ist deshalb die Abfolge der einzelnen Korrekturen wichtig.
3. Die mittels „SLOOP“ berechneten Ergebnisse stimmen gut mit invasiv bestimmten und auch den zuvor publizierten spektroskopisch ermittelten Ergebnissen überein.
4. „SLOOP“ erweist sich derzeit als die genaueste Methode zur Absolutquantifizierung. Einschränkungen von „SLOOP“ sind die lediglich berechnete B_1 -Karte und die Größe der Untersuchungsvoxel (120ml) die momentan nur den Einsatz bei globalen Herzerkrankungen zuläßt. Dabei bedingt insbesondere die geringe Stärke der Herzwand die Größe des Untersuchungsvoxels.

4.4. Einfluss von Alterungsprozessen auf den Energiestoffwechsel

Bei dem Vergleich von älteren Patienten mit jungen gesunden Probanden, muß vorher die Frage der Altersabhängigkeit der Metabolitenkonzentrationen geklärt werden. In der Probandengruppe VII wurde dieser Zusammenhang überprüft. Dabei war eine Abnahme sowohl der PCr als auch der ATP Konzentration zu beobachten. Die Abnahme war besonders stark (PCr 36%; ATP 30%) zwischen den Altersgruppen I (20-39 Jahre) und II (40-59 Jahre). Der Unterschied zwischen den Altersgruppen II und III (≥ 60 Jahre) war mit (PCr -4%; ATP 9%) als eher gering anzusehen. Auch der Unterschied in der Differenz des mittleren Alters innerhalb der Altersgruppen (AG I zu II 21 Jahre; AG II zu III 15 Jahre) wurde mit 6 Jahren als innerhalb einer Standardabweichung als vernachlässigbar angenommen.

Insgesamt stehen die Ergebnisse im Einklang mit experimentellen Untersuchungen von Finelli et al. [30] und der bislang einzigen bekanntgewordenen Publikation bei Untersuchungen am menschlichen Herzen [79]. Beide beschreiben eine signifikante Verminderung der myokardialen Phosphormetabolitkonzentrationen mit dem Lebensalter, wobei die PCr Konzentration stärker als die ATP Konzentration abfällt [30;79].

Im Vergleich der Konzentrationen der hochenergetischen Phosphate beschreibt Okada et al. [79] folgende lineare Regressionsgleichungen (Gl. 4.1.):

$$\begin{aligned} [\text{PCr}] &= 16,9 - 0,12 * (\text{Alter}) \\ [\text{ATP}] &= 10,0 - 0,06 * (\text{Alter}) \end{aligned}$$

Gleichung 4.1. lineare Regressionsgleichung nach [79]

$$\begin{aligned} [\text{PCr}] &= 12,34 - 0,065 * (\text{Alter}) \\ [\gamma\text{-ATP}] &= 6,98 - 0,017 * (\text{Alter}) \\ [\beta\text{-ATP}] &= 7,75 - 0,038 * (\text{Alter}) \end{aligned}$$

Gleichung 4.2. lineare Regressionsgleichung (Probandengruppe VII)

Die linearen Regressionsgleichung spiegeln lediglich den mittleren Funktionsverlauf der Metabolitenkonzentrationen innerhalb einer herzgesunden Probandengruppe wieder. Unwahrscheinlich ist, dass die Konzentrationen der HEP im Myokard des Menschen einem derart linearen Verlauf mit dem Lebensalter folgen. Die publizierten Daten und die in dieser Studie erhaltenen Daten deuten auf einen altersbedingten physiologischen Abfall der HEP hin. Dieser Abfall ist keineswegs so stark wie bei einer klinisch bestehenden Herzkrankheit. Tierexperimente [30] zeigen allerdings zum Teil auch, dass es gleichwohl zu einer PCr

Depletion kommt, ATP jedoch eher auf gleichem Spiegel verharrt. Das jetzige Verständnis der myokardialen Energieversorgung könnte über den Phosphorkreatinshuttle eine sinnvolle Erklärung dafür bieten. Biopsiedaten für altersbezogenes menschliches Myokard liegen momentan nicht vor.

Schlußfolgerungen der Untersuchung von altersbezogenen Probanden mittels „SLOOP“ :

1. Die Konzentration der hochenergetischen Phosphate im menschlichen Myokard nimmt mit dem Alter ab.
2. Diese Erniedrigung der Metabolitenkonzentrationen im Alter muß bei der Beurteilung von myokardialen Phosphormetabolitenkonzentrationen bei Herzpatienten mit beachtet werden.
3. Bei der Durchführung von Patientenstudien sollte zum Vergleich immer eine der Alterstruktur entsprechende herzgesunde Probandengruppe herangezogen werden. Der Vergleich mit einer Probandengruppe, die eine abweichende Alterstruktur aufweist ist abzulehnen.

4.5. Globale Herzerkrankungen und Energiestoffwechsel - Hypertrophie

In der Patientenstudie I wurden 20 Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung mit einer altersentsprechenden Probandengruppe verglichen. Die linksventrikuläre Funktionsanalyse mittels MR-Imaging ergab, dass die Patientengruppe gegenüber der herzgesunden alterentsprechenden Kontrollgruppe eine im Mittel um 40% erhöhte linksventrikuläre Muskelmasse (85,9 bzw. 112,7 vs. 66,0 bzw. 77,0 g/m²) und eine im Mittel um 18% verringerte Auswurfleistung (2,3 bzw. 2,6 vs. 3,0 l/min) hatten. Der Herzmuskel der Patienten war signifikant hypertroph. Die spektroskopische Untersuchung zeigte jedoch keine Signifikanz im Vergleich Patientengruppe vs. Kontrollgruppe sowohl bei der semiquantitativen Auswertung als auch bei der Absolutquantifizierung (Tab. 3.14 und Abb. 3.16).

Vergleicht man die Ergebnisse dieser Studie mit bisher publizierten, muß eine Auftrennung nach semiquantitativer (relativer) Auswertung und absoluter Quantifizierung erfolgen. Die Vergleichsstudien haben jeweils nur eine Quantifizierung benutzt. So beschreibt Lamb et al. [55] beim Vergleich einer gesunden Kontrollgruppe (n=14) mit einer Patientengruppe (n=11), dass es zu einem Absinken des PCr/ATP Verhältnisses kommt (3D-ISIS). Dies steht im Widerspruch zu den von uns ermittelten Werten, die keine signifikanten Änderungen aufweisen.

Im Gegensatz dazu zeigt der Vergleich der von uns ermittelten Absolutwerte Übereinstimmung mit den von Okada et al. [79] publizierten Werten. Sowohl in dieser Studie als auch in unserer Studie zeigt sich kein signifikanter Abfall der Absolutwerte für PCr, γ -ATP und β -ATP.

Allerdings wird die linksventrikuläre Hypertrophie der Patienten von Okada nur mittels Echokardiographie und nicht wie in unserer Studie mittels MR-Funktionsanalyse bestimmt. Die MR Funktionsanalyse ist der Echokardiographie hinsichtlich der Aussagekraft überlegen [91]. Ein direkter Vergleich der Patientengruppen ist somit nicht möglich.

Wie in Kap. 2 beschrieben, besteht durch die Absolutquantifizierung der Phosphormetabolite eine sensiblere Möglichkeit des Vergleichs von Probanden und Patienten als bei der semiquantitativen Auswertung. Gleichsinnige Änderungen der Metabolitenkonzentrationen können so erst aufgezeigt werden. Dem entsprechend ist der Vergleich der Absolutquantifizierungen höher zu gewichten.

Die Resultate der MRS der Patientenstudie I (HHD) führen zur folgenden Schlußfolgerungen:

1. Eine gesteigerte Leistungsanforderung an das Herz (erhöhte Vor- und Nachlast) führt zu einer (insbesondere linksventrikulären) Hypertrophie.
2. Diese Hypertrophie ist als Adaptationsvorgang zu sehen.
3. Dieser Adaptationsvorgang führt nicht zu einer Beeinträchtigung des myokardialen Stoffwechsels.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass es schwierig ist, eine homogene Patientengruppe zu bilden. Zum einen besteht der Hypertonus der Patienten unterschiedlich lange, zum anderen unterscheidet sich die medikamentöse Therapie (insbesondere im Anfangsstadium) [21]. Auch die Ursachen der Hypertonie sind oft nicht genau bekannt, die Hypertrophie ist nur Ausdruck der vergrößerten Leistungsanforderungen an das Herz.

4.6. Globale Herzerkrankungen und Energiestoffwechsel - Dilatation

In der Patientengruppe II wurden 8 Patienten mit dilatativer Herzkrankheit mit einer altersentsprechenden Probandengruppe verglichen. Die Untersuchung führte zu dem Ergebnis, dass es zu einer signifikanten Änderung der Phosphormetabolitenkonzentration im Herzmuskel von Patienten mit DCM kommt. Besonders stark war der Unterschied der PCr Konzentration (-44%). Die ATP Konzentration war im Mittel um 36% vermindert. 3 Patienten wurden nach 6 Monaten unter Standardtherapie der Herzinsuffizienz und zusätzlich mit Bisoprolol nachuntersucht.

Tab. 3.19. und Abb. 3.21. zeigen eine signifikante Verbesserung der absoluten Metabolitenkonzentrationen und der PCr/ γ -ATP Verhältnisse, die auch klinisch zu manifestieren ist. Bisherige klinische Studien zeigen übereinstimmend, dass Patienten mit DCM eine Erniedrigung des PCr/ γ ATP Verhältnisses aufweisen [34;71;89;94]. Unklar bleibt bisher allerdings die Veränderung der Metabolitenkonzentrationen der HEP im einzelnen, da bisher lediglich eine semiquantitative Auswertung bei Patienten mit DCM zum Einsatz kommt. Absolute Quantifizierung der HEP von Patienten mit DCM ist bisher nicht beschrieben worden.

Experimentell wird am Tierherz in 5 Fälle eine Depletion des PCr-Gehaltes [34;71;88;89;94] und in 4 Fällen eine Depletion des ATP-Gehaltes des Myokards beschrieben [34;88;89;94]. Die einzige Publikation zu diesem Thema mit Untersuchungen am Menschen beschreibt einen konstanten ATP-Gehalt bei invasiven Biopsien am menschlichen Herz [88].

Die in unserer Studie mittels semiquantitativer Auswertung ermittelten Metabolitenverhältnisse (MV) zeigten in Übereinstimmung mit den bisher publizierten Ergebnissen eine signifikante Reduktion der MV der Patientengruppe gegenüber den MV einer altersentsprechenden Kontrollgruppe. Besonders stark war der Unterschied der Absolutwerte der HEP von Patientenstudie und Kontrollgruppe. Klinisch entsprachen die Patienten der NYHA Klassifikation 3°, einem Schweregrad, bei dem bereits bei leichter körperlicher Anstrengung Zeichen der kardialen Belastung (Dekompensation) wie Dyspnoe und Schwäche auftreten. Dieser Schweregrad der klinischen Erkrankung korrelierte mit den Ergebnissen der *in vivo* MRS [72]. Weiterhin zeigte sich, dass es unter Therapie zu einer Verbesserung der Metabolitenkonzentrationen kommt.

Die Untersuchung von Patienten mit DCM mittels MRS läßt folgende Schlußfolgerungen zu:

1. Patienten mit DCM zeigen in Korrelation zu ihrem klinischen Schweregrad eine signifikante Reduktion der Absolutkonzentrationen der HEP.
2. Die Untersuchung mittels Absolutquantifizierung ist der semiquantitativen Auswertung bei Patienten mit DCM überlegen.
3. Die MRS eignet sich für die Therapieüberwachung durch ihren nichtinvasiven Charakter.
4. Erstmals kann mittels Absolutquantifizierung der HEP eine Reduktion des ATP-Gehaltes im menschlichen Herzen nachgewiesen werden und das tatsächliche Ausmass abgeschätzt werden.

Einschränkend für diese Studie ist die geringe Patientenzahl (n=8) bzw. Patientenzahl mit Wiederholungsmessungen unter Therapie (n=3). Deshalb können definitive Aussagen somit erst nach der Beurteilung der Ergebnisse von Studien mit größeren Fallzahlen getroffen werden. Auch hier ist es sicherlich sinnvoll, basierend auf den bisher gewonnenen Erkenntnissen weitere, insbesondere klinisch-pharmakologisch orientierte Studien zu planen und durchzuführen. Dabei besteht auch die Möglichkeit der weiteren Korrelation der HEP Konzentration mit weiteren klinischen Parametern wie z.B. der Ejektionsfraktion.

4.7. Limitationen und Ausblick auf weitere Entwicklungen

Die Limitationen von „SLOOP“ ergeben sich in mehrfacher Hinsicht.

- Die verwendete NOE Verstärkung bereitet v.a. durch ihre Gewebe- wie auch Flipwinkelabhängigkeit Probleme. Bei der Quantifizierung mittels „SLOOP“ wird ein konstanter Wert eingerechnet [63]. Eine unterschiedliche Ausprägung dieses Effektes in gesundem und pathologisch verändertem Myokard ist nicht auszuschließen. Die dazu notwendigen Doppeltuntersuchungen von Patienten, insbesondere mit ischämischen Myokard sind jedoch praktisch nur schwer durchführbar. Auch die bisher untersuchte kleine Fallzahl stellt eine Limitation da. Untersuchungen noch größerer Probanden/Patientengruppen sind hier notwendig. Insbesondere wäre zu überprüfen, inwieweit die Segmentation als einzige subjektive Komponente einen Einfluß hat. Dort wird bisher nur die s.g. „worst case“ Analyse durchgeführt, bei der lediglich 2 Kompartimente (linksventrikuläres Myokard und gesamter Rest) segmentiert werden. Die Abweichung beträgt in diesem Fall <20%.

- Eine weitere noch bestehende Limitation ist die Größe des untersuchten Kompartiments. Untersuchungen ergeben, dass das Volumen des segmentierten Kompartiments II (linksventrikuläres Myokard) 150 ± 42 ml beträgt. Im Gegensatz dazu beträgt das nominale Volumen des CSI-Experiments 25ml. Allerdings trägt nicht das gesamte Kompartiment zu dem erhaltenen Signal bei. Wie aus der SRF in Abb. 4.1. links ersichtlich ist, kommt der Hauptanteil des Signals aus der Vorderwand, also derjenigen Region die in der sensitiven Region der Oberflächenspule liegt. Der Unterschied in den Kompartimentvolumina, der die verschiedenen anatomischen Variationen ausdrückt, hat keinen Einfluß auf die gemessenen Konzentrationen. Es wurde keine Korrelation zwischen den bestimmten Konzentrationen und dem Kompartimentvolumen gefunden ($|r| < 0.5$) [63]. Trotzdem bleibt die Größe des untersuchten Volumens als Limitation der Untersuchung von lokalisierten Prozessen (Infarktareale) bestehen.

Mit dem Ausblick auf die Anwendung der „SLOOP“ Methode bei akquisitionsgewichtetem CSI (AW-CSI) ergeben sich neue Einsatzmöglichkeiten [48]. Bei dem AW-CSI werden die zentralen k-Raum Punkte der Datenmatrix öfter aufgenommen als die randständigen. Dadurch ergibt sich eine andere Punkt-Bild Funktion (Point Spread Funktion PSF), ohne die bisherigen negativen Kontaminationen. Erreicht wird dies durch eine während der Messung angewendete Filterung ohne SNR Verlust. Diese verhindert ein Überschwingen der PSF. Hierdurch könnten sich neue Möglichkeiten zum Einsatz von „SLOOP“, insbesondere bei lokalisierten Prozessen wie z.B. der Infarkt Diagnostik, ergeben [48].

5. Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in den Industrienationen die häufigste Todesursache. Die Pathomechanismen, die zur Entstehung dieser Erkrankungen führen, manifestieren sich durch Adaptationsvorgänge oft erst nach jahre- bis jahrzehntelanger Latenz. Es besteht eine Vielzahl von diagnostischen Möglichkeiten und Methoden für die Untersuchung des Herzens, jedoch existieren oft erhebliche Limitationen wie Invasivität und hohe Kosten. Mit der ^{31}P -Magnetresonanz-Spektroskopie besteht eine nichtinvasive Untersuchungsmethode des myokardialen Stoffwechsels. Durch die Untersuchung der hochenergetischen Phosphormetabolite PCr und ATP können Aussagen über die Stoffwechsellage im Herzmuskel getroffen werden. Der klinische Einsatz der Methode kann bisher nur unzureichend genutzt werden. So ist es bislang nur in vereinzelt Pilotstudien zumeist an Probanden möglich, absolute Konzentrationen der Phosphormetabolite zu bestimmen. Deshalb wurden bisher nur relative Metabolitenkonzentrationen bestimmt und aus diesen Verhältniszahlen gebildet, über die versucht wurde diagnostische Aussagen zu treffen. Dadurch ist es bisher bei Erkrankungen, die zu einer gleichsinnigen Abnahme der Metabolitenkonzentrationen führen, nicht möglich, alle Veränderungen zu erfassen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es gewesen, eine Methode zur Bestimmung von absoluten Phosphormetabolitenkonzentrationen zu etablieren und die Anwendung am Patienten zu prüfen.

Dazu wurde die bestehende MRS-Aufnahmetechnik (3D-CSI) für den Einsatz bei der neuen „SLOOP“ Methode optimiert. Nach der Aufnahme eines räumlich kodierten 3D-CSI Datensatzes wurden die erhaltenden Daten nach anatomischen Gesichtspunkten in Kompartimente unterteilt (Segmentierung). Über die Signalintensität eines mitgemessenen externen Standards und über das Anregungsprofil der Untersuchungsspule konnten die absoluten Phosphormetabolitenkonzentrationen im untersuchten linksventrikulären Myokard bestimmt werden. Zusätzlich wurden alle aufgenommen Datensätze auch mit den semiquantitativen Auswertungsmethoden ausgewertet um Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Auch für die semiquantitative Auswertung mussten die bestehenden Meßmethoden (Lokalisierungsmethode 3D-CSI) optimiert werden. Anschliessend wurden die Korrekturfaktoren für die zum Einsatz kommende nukleare Overhauser Verstärkung bestimmt. Weiterhin wurden die Phosphormetabolitenratios von gesunden Probanden

ermittelt. Die Intra/Interobservervariabilität der Auswerteprogramme wurde durch Mehrfach- und Doppeltuntersuchungen bestimmt.

Anschliessend wurden die Normalwerte der Phosphormetabolitenkonzentrationen des menschlichen Herzens mittels „SLOOP“ Methode berechnet. Diese Normalwerte wurden im weiteren Verlauf auf ihre Altersabhängigkeit hin untersucht und die Intra/Interobservervariabilität der „SLOOP“ Methode bestimmt. Zusätzlich wurden die Veränderungen der Phosphormetabolitenkonzentrationen bei den globalen Herzerkrankungen hypertensiver Herzerkrankung (HHD) und dilatativer Herzerkrankung (DCM) untersucht. Weiterhin wurden eine Bestimmung der linksventrikulären Funktionsparameter der Patienten mit HHD und eine Verlaufskontrolle von Patienten mit DCM unter medikamentöser Therapie durchgeführt.

Aufgrund der Untersuchungen lassen sich folgende Schlußfolgerungen ableiten:

- Die mittels der SLOOP-Methode bestimmten Absolutkonzentrationen der HEP im Myokard von gesunden Probanden stimmen mit den durch invasive Methodik (Biopsie) ermittelten und publizierten Werten überein.
- Die mittels der SLOOP-Methode bestimmten Absolutkonzentrationen weisen eine sehr geringe Standardabweichung im Vergleich zu den bislang publizierten Standardabweichungen nichtinvasiv gewonnener Untersuchungsergebnisse auf.
- Die Konzentration der hochenergetischen Phosphate im Herzmuskel nimmt mit dem Lebensalter ab; diese Abnahme ist nicht linear.
- Untersuchungen von Patienten sollten daher im Vergleich mit einer altersentsprechenden Kontrollgruppe erfolgen.
- Nur bei Patienten mit DCM kommt es zu einer signifikanten Abnahme der hochenergetischen Phosphate. Bei Patienten mit HHD zeigt sich keine solche Abnahme.
- Die „SLOOP“ Methode eignet sich zur nichtinvasiven Therapiekontrolle.

Als momentane Limitation bleibt die Beschränkung auf globale Herzerkrankungen, wie auch der hohe Zeitaufwand für die Nachbearbeitung bestehen. Auch können Prozesse der Hinterwand noch immer nicht erfaßt werden.

Die Vorteile der MRS wie Nichtinvasivität und geringe Patientenbelastung sollten als Motivation zur Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten dienen. So besteht mit der akquisitionsgewichteten Aufnahmetechnik (AW-CSI) die Möglichkeit, klinisch interessante lokale Prozesse wie Infarkte zu erfassen. Der Einsatz der Methode zum jetzigen Zeitpunkt bei globalen Herzerkrankungen (HHD und DCM) und deren Therapieüberwachung ist denkbar.

Somit bietet die „SLOOP“ Methode eine Lösung von 2 Hauptproblemen spektroskopischer Untersuchungen von Patienten: Absolutquantifizierung der kardialen energiereichen Phosphate bei gleichzeitiger Minimierung der spektralen Kontamination.

6. Referenzen

1. Abragman A. Principles of nuclear magnetism. Clarendon Press, Oxford 1961
2. Arnold JT, Dharmatti SS, Packard ME. Chemical effects on nuclear induction signals from organic compounds. J Chem Phys 1951; 19: 507
3. Auffermann W, Chew WM, Wolfe CL, Tavares NJ, Parmley WW, Semelka RC, Donnelly T, Chatterjee K, Higgins CB. Normal and diffusely abnormal myocardium in humans: functional and metabolic characterization with ^{31}P -MR spectroscopy and cine MR imaging. Radiology 1991; 179: 253-259
4. Balaban RS, Kantor HL, Katz LA, Briggs RW. Relation between work and phosphate metabolite in the in vivo paced mammalian heart. Science 1986; 232: 1121-1123
5. Bashore TM, Magorien DJ, Letterio J, Shaffer P, Unverferth DV. Histologic and biochemical correlates of left ventricular chamber dynamics in man. J Am Coll Cardiol 1987; 9: 734-742
6. Beer M, Landschütz W, Meininger M, Seyfarth T, Viehrig M, Sandstede J, Pabst T, Kenn W, Horn M, Harre K, von Kienlin M, Neubauer S, Hahn D. Quantifizierung energiereicher Phosphate im gesunden und geschädigtem Herzmuskel mittels SLOOP ^{31}P -MR-Spektroskopie. FortschrRöntgenstr. 1999; 171: 65-68
7. Beer M, Pabst T, Sandstede J, Grünert J, Horn M, Löffler R, Kenn W, von Kienlin M, Neubauer S, Hahn D. Cardiac ^{31}P -MR-Spectroscopy using a double oblique 3D-CSI-technique. MAGMA 1997; 5 II: 143
8. Beer M, Sandstede J, Landschütz W, Viehrig M, Harre K, Horn M, Meininger M, Pabst T, Kenn W, Haase A, von Kienlin M, Neubauer S, Hahn D. Altered energy metabolism after myocardial infarction assessed by ^{31}P -MR-spectroscopy in humans. Eur Radiol 2000; 10: 1323-1328
9. Beer M, Pabst T, Seyfarth T, Viehrig M, Sandstede J, Kenn W, Horn M, Bertsch G, Landschütz W, Meininger M, v. Kienlin M, Neubauer S, Hahn D. Vergleich von Auswerteverfahren der ^{31}P -MR Spektroskopie des Herzens. Fortschr Röntgenstr 1998; 168: 76
10. Beer M, Pabst T, Seyfarth T, Viehrig M, Sandstede J, Kenn W, Horn M, Bertsch G, Landschütz W, Meininger M, v. Kienlin M, Neubauer S, Hahn D. Bestimmung von NOE-Korrekturfaktoren für die ^{31}P -Spektroskopie des Herzens. Fortschr Röntgenstr 1998; 168: 75

11. Beer M, Viehrig M, Sandstede J, Lipke C, Pabst T, Kenn W, Harre K, Horn M, Landschütz W, von Kienlin M, Neubauer S, Hahn D. Untersuchungen des kardialen Energiestoffwechsels bei Herzvitien mittels der ^{31}P -MR-Spektroskopie. *Radiologe* 2000; 40: 162-167
12. Blackledge MJ, Rajagopalan B, Oberhaensli RD, Bolas NM, Styles P, Radda GK. Quantitative studies of human cardiac metabolism by ^{31}P rotating-frame NMR. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 4283-4287
13. Bloch F, Hansen WW, Packard M. Nuclear induction. *Phys Rev* 1964; 70: 460-474
14. Bottomley PA, Atalar E, Weiss RG. Human cardiac high-energy phosphate metabolite concentrations by 1D-resolved NMR spectroscopy. *Magn Reson Med* 1996; 35:664-70
15. Bottomley PA, Hardy CJ, Roemer PB. Phosphate metabolite imaging and concentration measurements in human heart by nuclear magnetic resonance. *Magn Reson Med* 1990; 14: 425-434
16. Bottomley PA, Hardy CJ. Mapping creatine kinase reaction rates in human brain and heart with 4 tesla saturation transfer ^{31}P NMR. *J Magn Reson* 1992; 99: 443-448
17. Bottomley PA, Hardy CJ. Proton Overhauser Enhancements in Human Cardiac Phosphorus NMR Spectroscopy at 1.5 T. *Magn. Reson. Med.* 1992; 24: 384-390
18. Bottomley PA, Ouwerkerk R. Optimum flip angles for exciting NMR with uncertain T1 values. *Magn. Reson. Med.* 1994; 32: 137-141
19. Bottomley PA, Weiss RG. Non-invasive magnetic-resonance detection of creatine depletion in non-viable infarcted myocardium. *Lancet* 1998; 351: 714-718
20. Bottomley PA. MR spectroscopy of the human heart: the status and the challenges. *Radiology* 1994; 191: 593-612
21. Braunwald E. Heart Disease – A Textbook of Cardiovascular Medicine. 4th edition, 1992; W.B. Saunders Company, Philadelphia
22. Brown TR, Kincaid BM, Ugurbil K. NMR chemical shift imaging in three dimensions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 3523-3526
23. Buchli R, Boesiger P. Comparison of methods for the determination of absolute metabolite concentrations in human muscles by ^{31}P -MRS. *Magn. Reson. Med.* 1993; 30: 552-558
24. Cady EB, Costello AmdeL, Dawson MJ, Delpy DT, Hope PL, Reynolds EOR, Tofts PS, Wilkie DR. Noninvasive investigation of cerebral metabolism in newborn infants by phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Lanceti*: 1983; 1059-1062

25. Clarke K, O'Connor AJ, Willis RJ. Temporal relation between energy metabolism and myocardial function during ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* 1987; 253: H412-421
26. Cohn J, Bristow MR, Chien KR, Colucci WS, Frazier H, Leinwand LA, Lorell BH, Moss AJ, Sonnenblick EH, Walsh RA, Mockrin SC, Leinrib L. Report of the national heart, lung, and blood institute special emphasis panel on heart failure research. *Circulation* 1997; 95: 766-770
27. Conway MA, Allis J, Ouwerkerk R, Niioka T, Rajagopalan B, Radda GK. Detection of low phosphocreatine to ATP ratio in failing hypertrophied human myocardium by ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1991; 338: 973
28. Conway MA, Bottomley PA, Ouwerkerk R, Radda GK, Rajagopalan B. Mitral regurgitation: impaired systolic function, eccentric hypertrophy, and increased severity are linked to lower phosphocreatine/ATP ratios in humans. *Circulation* 1998; 97: 1716-1723
29. van Dobbenburgh JO, Lekkerkerk C, van Echteld CJ, de Beer R. Saturation correction in human cardiac ³¹P MR spectroscopy at 1.5 T. *NMR Biomed* 1994; 7: 218-224
30. Finelli C, Aussedat J. Effect of age on phosphorylated compounds and mechanical activity of isolated rat heart: a ³¹P-NMR Study. *Cardiovasc. Res.* 1993; 27: 1978-1982
31. Frahm J, Merboldt KD, Hänicke W, Haase A. Stimulated echo imaging. *J Magn Reson* 1985 64: 81-93
32. Gordon RE, Ordidge RJ. Stimulated echo technique and the spin echo technique. *Book of abstracts Society of Magnetic Resonance in Medicine* 1984; 1: 272
33. Hardy CJ, Bottomley PA, Rohling KW, Roemer PB. An NMR phased array for human cardiac ³¹P spectroscopy. *Magn Reson Med* 1992; 28: 54-64
34. Hardy CJ, Weiss RG, Bottomley PA, Gerstenblith G. Altered myocardial high-energy phosphate metabolites in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1991; 122: 795-801
35. Heindel W. Lokalisierte in vivo NMR Spektroskopie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1993
36. Henry WL, Bonow RO, Borer JS, Ware JH, Kent KM, Redwood DR, McIntosh CL, Morrow AG, Epstein SE. Observations on the optimum time for operative intervention for aortic regurgitation. Evaluation of the results of aortic valve replacement in symptomatic patients. *Circulation.* 1980; 61: 471-483.

37. Hetherington HP, Luney DJ, Vaughan JT, Pan JW, Ponder SL, Tschendel O, Twieg DB, Pohost GM. 3D ^{31}P spectroscopic imaging of the human heart at 4.1 T. *Magn Reson Med* 1995; 33: 427-431
- 38.. Hoang CD, Zhang J, Payne RM, Apple FS. Post-infarction left ventricular remodeling induces changes in creatine kinase mRNA and protein subunit levels in porcine myocardium. *Am J Pathol* 1997; 151: 257-264
39. Holz M. Basic physical principles of NMR. Bruker Medical Report 1983; 1: 12-18
40. Horn M, Frantz S, Remkes H, Laser A, Urban B, Mettenleiter A, Schnackerz K, Neubauer S. Effects of chronic dietary creatine feeding on cardiac energy metabolism and on creatine content in heart, skeletal muscle, brain, liver and kidney. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 277-284
41. Ingwall JS, Kramer MF, Fifer MA, Lorell BH, Shemin R, Grossman W, Allen PD. The creatine kinase system in normal and diseased human myocardium. *N Engl J Med* 1985; 313: 1050-1054
42. Ingwall JS. Is cardiac failure a consequence of decreased energy reserve? *Circulation* 1993; 87, Suppl. VII: 58-62
43. Jung WI, Sieverding L, Breuer J, Hoess T, Widmaier S, Schmidt O, Bunse M, van Erckelens F, Apitz J, Lutz O, Dietze GJ. ^{31}P NMR spectroscopy detects metabolic abnormalities in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97: 2536-2542
44. Kalil-Filho R, de Albuquerque CP, Weiss RG, Mocelim A, Bellotti G, Cerri G, Pileggi F. Normal high-energy phosphate ratios in stunned human myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1228-1232
45. Kammermeier H. Microassay of free and total creatine from tissue extracts by combination of chromatographic and fluorometric methods. *Anal Biochem* 1973; 56: 341-345
46. Kaplan NK. *Clinical Hypertension*. Williams and Wilkins, Baltimore, 6.Edit. 1994
47. Kienlin v M, Mejia R. Spectral localization with optimal pointspread function. *Magn Reson Med* 1991; 94: 268-287
48. Kienlin v M, Beer M, Greiser A, Hahn D, Harre K, Köstler H, Landschütz W, Pabst T, Sandstede J, Neubauer S. Advances in human cardiac ^{31}P -MR spectroscopy: SLOOP and clinical applications. *J Magn Reson Imag* [in press]
49. Kimmich R, Schnur G, Hoepfel D, Ratzel D. Volume-selective multi-pulse spin-echo

50. Kimmich R, Hoepfel D. Volume selective multipulse spin-echo spectroscopy. *J. Magn Reson.* 1987; 72: 379-384
51. Kishi N, Watanabe S, Masuda Y, Inagaki Y, Hashimoto T, Ikehira H, Tateno Y, ³¹P magnetic resonance spectroscopy in patients with dilated cardiomyopathie or hypertrophic cardiomyopathy. *Proc. 10th ann meeting SMRM 1991*; 2: 711-719
52. Krebs EG, Stull JT. Protein phosphorylation and metabolic control. *Ciba Found Symp.* 1975; 31: 355-67
53. Krebs HA. The discovery of carbon dioxide fixation in mammalian tissues. *Mol Cell Biochem.* 1974; 5 : 79-97
54. Lamb HJ, Beyerbacht HP, R. O, Doornbos J, B.M. P, van der Wall EE, van der Laarse A, de Roos A. Metabolic response of normal human myocardium to high-dose atropine-dobutamine stress studied by ³¹P-MRS. *Circulation* 1997; 96: 2969-2977
55. Lamb HJ, Beyerbacht HP, van der Laarse A, Stoel BC, Doornbos J, van der Wall EE, de Roos A. Diastolic Dysfunction in Hypertensive Heart Disease Is Associated With Altered Myocardial Metabolism. *Circulation* 1999; 99: 2261-2267
56. Lamb HJ, Beyerbracht HP, van der Laarse A, Doornbos J, van der Wall EE, de Roos A. Functional and metabolic consequences of aortic valve replacement assessed with MR Imaging and ³¹P-MR-Spectroscopy. *Proc. Intl. Soc Magn. Reson. Med.* 1999; 7: 1497
57. Landschütz W, Meininger M, Beer M, Seyfarth T, Horn M, Pabst T, Haase A, Hahn D, Neubauer S, von Kienlin M. Concentration of human cardiac ³¹P-metabolites determined by SLOOP ³¹P-MRS. *MAGMA* 1998; 6: 155
58. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973; 242: 438-439
59. Löffler R, Sauter R, Kolem H, Haase A, von Kienlin M. Localized Spectroscopy from Anatomically Matched Compartments: Improved Sensitivity and Localization for Cardiac ³¹P MRS in Humans. *J Magn Reson* 1998; 134: 287-299
60. Lowry OH, Rosebrough MJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the foline reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265
61. Masuda Y, Tateno Y, Ikehira H, Hashimoto T, Shishido F, Sekiya M, Imazeki Y, Imai H, Watanabe S, Inagaki Y. High-energy phosphate metabolism of the myocardium in normal subjects and patients with various cardiomyopathies--the study using ECG gated MR spectroscopy with a localization technique. *Jpn Circ J* 1992; 56: 620-626

62. Meininger M, Landschütz W, Beer M, Seyfarth T, Bertsch G, Sandstede J, Pabst T, Horn M, Haase A, Hahn D, von Kienlin M, Neubauer S. Nichtinvasive Messung der Absolutkonzentrationen der energiereichen Phosphate am gesunden und insuffizienten menschlichen Myokard mit ^{31}P -SLOOP-MRS. *Z Kardiol* 1999; 88: 278
63. Meininger M, Landschütz W, Beer M, Seyfarth T, Horn M, Pabst T, Haase A, Hahn D, Neubauer S, von Kienlin M. Concentrations of human cardiac phosphorus metabolites determined by SLOOP ^{31}P NMR spectroscopy. *Magn Reson Med* 1999; 41: 657-663
64. Menon RS, Hendrich K. ^{31}P NMR spectroscopy of human heart at 4T: detection of substantially uncontaminated cardiac spectra and differentiation of subepicardium and subendocardium. *Magn Reson Med* 1992; 26: 368-376
65. Monrad ES, Hess OM, Murakami T, Nonogi H, Corin WJ, Krayenbuehl HP. Time course of regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement. *Circulation*. 1988; 77: 1345-1355
66. Moon RB, Richards JH. Determination of intracellular pH by ^{31}P magnetic resonance. *J Biol Chem*. 1973; 248: 7276-7278
67. Nascimben L, Ingwall JS, Pauletto P, Friedrich J, Gwathmey JK, Saks V, Pessina AC, Allen PD. The creatine kinase system in failing and nonfailing human myocardium. *Circulation* 1996; 94: 1894-1901
68. Neubauer S, Frank M, Hu K, Remkes H, Laser A, Horn M, Ertl G, Lohse MJ. Changes of Creatine Kinase Gene Expression in Residual Intact Myocardium of Chronically Infarcted Rats. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 803-810
69. Neubauer S, Hamman BL, Perry SB, Bittl JA, Ingwall JS. Velocity of the creatine kinase reaction decreases in postischemic myocardium: a ^{31}P -NMR magnetization transfer study of the isolated ferret heart. *Circ Res* 1988; 63: 1-15
70. Neubauer S, Horn M, Cramer M, Harre K, Newell JB, Peters W, Pabst T, Ertl G, Hahn D, Ingwall JS, Kochsiek K. In patients with dilated cardiomyopathy the myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality. *Circulation* 1997; 96: 2190-2196
71. Neubauer S, Horn M, Cramer M, Harre K, Newell JB, Peters W, Pabst T, Ertl G, Hahn D, Ingwall JS, Kochsiek K. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 2190-2196
72. Neubauer S, Remkes H, Spindler M, Horn M, Wiesmann F, Prestle J, Walzel B, Ertl G, Hasenfuss G, Wallimann T. Downregulation of the Na^+ -Creatine cotransporter in

- failing human myocardium and in experimental heart failure. *Circulation*. 1999; 100: 1847-1850
73. Neubauer S, Horn M, Pabst T, Harra K, Strömer H, Mader H, Bertsch G, Sandstede J, Ertl G, Hahn D, Kochsiek K. Cardiac high-energy phosphate metabolism in patients with aortic valve disease assessed by ^{31}P -Magnetic Resonance Spectroscopy. *J Invest Med*. 1997; 45: 453-462
 74. Neubauer S. High-energy phosphate metabolism in normal, hypertrophied and failing human myocardium. *Heart Failure Reviews* 1999; 4: 269-280
 75. Neubauer S, Ingwall JS. Verapamil attenuates ATP depletion during hypoxia: ^{31}P NMR studies of the isolated rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21: 1163-1178
 76. Neubauer S, Krahe T, Schindler R, Hillenbrand H, Entzeroth C, Horn M, Bauer WR, Stephan T, Lackner K, Haase A, Ertl G. Direct measurement of spin-lattice relaxation times of phosphorus metabolites in human myocardium. *Magn Reson Med* 1992; 26: 300-307
 77. Neubauer S, Krahe T, Schindler R, Horn M, Hillenbrand H, Entzeroth C, Mader H, Kromer EP, Riegger GA, Lackner K, Ertl G. ^{31}P magnetic resonance spectroscopy in dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. Altered cardiac high-energy phosphate metabolism in heart failure. *Circulation* 1992; 86: 1810-1818
 78. Neubauer S, Kochsiek K. Stufendiagnostik der Herzinsuffizienz *J Invest Med*. 1996; 37: 321-345
 79. Okada M, Inubushi T, Kinoshita M. Influence of aging or left ventricular hypertrophy on the human heart: Contents of phosphorus metabolites measured by ^{31}P MRS. *Magn Reson Med* 1998; 39: 772-782
 80. Ordidge RJ, Connely A, Lohmann JAB. Image selected in vivo spectroscopy (ISIS). A new technique for spatially selective NMR Spectroscopy. *J Magn Resonance* 1986; 66: 283-294
 81. Otto CM, Kusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994; 90: 844-853
 82. Peyton RB, Jones RN, Attarian D, Sink JD, van Trigt P, Currie WD, Wechsler AS. Depressed high-energy phosphate content in hypertrophied ventricles of animal and man. *Ann Surg* 1982; 196: 278-284
 83. Pluim BM, Chin JC, De Roos A, Doornbos J, Siebelink HM, Van der Laarse A, Vliegen HW, Lamerichs RM, Brusckhe AV, Van der Wall EE. Cardiac anatomy,

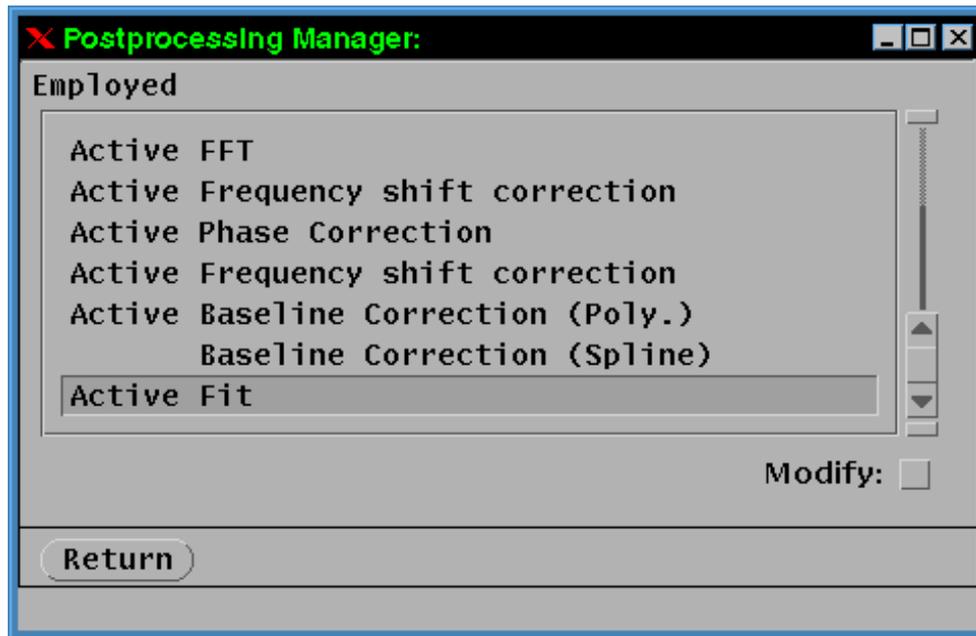
- function and metabolism in elite cyclists assessed by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Eur Heart J* 1996; 17: 1271-1278
84. Pluim BM, Lamb HJ, Kayser HW, Leujes F, Beyerbacht HP, Zwinderman AH, van der Laarse A, Vliegen HW, de Roos A, van der Wall EE. Functional and metabolic evaluation of the athlete's heart by magnetic resonance imaging and dobutamine stress magnetic resonance spectroscopy. *Circulation* 1998; 97: 666-672
 85. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 1946; 69: 37-38
 86. Rabi II, Millman S, Kusch P, Zacharias JR. The molecular beam resonance method for measuring nuclear magnetic moments. *Phys Rev* 1939; 55: 526-535
 87. Rajagopalan B, Blackledge MJ, McKenna WJ, Bolas N, Radda GK. Measurement of phosphocreatine to ATP ratio in normal and diseased human heart by ³¹P magnetic resonance spectroscopy using the rotating frame-depth selection technique. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 508: 321-332
 88. Regitz V, Fleck E. Myocardial adenine nucleotide concentrations and myocardial norepinephrine content in patients with heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1574-1580
 89. de Roos A, Doornbos J, Luyten PR, Oosterwaal LJ, van der Wall EE, den Hollander JA. Cardiac metabolism in patients with dilated and hypertrophic cardiomyopathy: assessment with proton-decoupled ³¹P-MR spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 1992; 2: 711-719
 90. Sakuma H, Takeda K, Tagami T, Nakagawa T, Okamoto S, Konishi T, Nakano T. ³¹P MR spectroscopy in hypertrophic cardiomyopathy: comparison with Tl-²⁰¹ myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 1993; 125: 1323-1328
 91. Sandstede J, Beer M, Meininger M, Bertsch G, Werner E, Pabst T, Kenn W, Neubauer S, von Kienlin M, Hahn D. Assessment of myocardial viability with MR - the Würzburg perspective. *MAGMA* 1998; 6: 143-144
 92. Schaefer S, Gober J, Valenza M, Karczmar GS, Matson GB, Camacho SA, Botvinick EH, Massie B, Weiner MW. Nuclear magnetic resonance imaging-guided phosphorus-31 spectroscopy of the human heart. *Am J Cardiol* 1988; 12: 1449-1455
 93. Schaefer S, Gober JR, Schwartz GG, Twieg DB, Weiner MW, Massie B. In vivo phosphorus-31 spectroscopic imaging in patients with global myocardial disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1154-1161

94. Schaefer S, Schwartz GG, Steinman SK, Meyerhoff DJ, Massie BM, Weiner MW. Metabolic response of the human heart to inotropic stimulation: in vivo phosphorous-31 studies of normal and cardiomyopathic myocardium. *Magn. Reson Med.* 1992; 25: 260-271
95. Sieverding L, Jung WI, Breuer J, Widmaier S, Staubert A, van Erckelens F, Schmidt O, Bunse M, Hoess T, Lutz O, Dietze GJ, Aplitz J. Proton-decoupled myocardial ³¹P NMR spectroscopy reveals decreased PCr/Pi in patients with severe hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 34A-40A
96. Spencer RG, Buttrick PM, Ingwall JS. Function and bioenergetics in isolated perfused trained rat hearts. *Am J Physiol* 1997; 272: H409-H417
97. Spindler M, Saupe KW, Christe ME, Seidman CE, Seidman JG, Ingwall JS. A murine model of familial hypertrophic cardiomyopathy shows a markedly impaired response to inotropic stimulation *Circulation* 1996; 94, Suppl I: I-433
98. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 775-785
99. Starling RC, Hammer DF, Altschuld RA. Human myocardial ATP content and in vivo contractile function. *Mol Cell Biochem* 1998; 180: 171-177
100. Swain JL, Sabina RL, Peyton RB, Jones RN, Wechsler AS, Holmes EW. Derangements in myocardial purine and pyrimidine nucleotide metabolism in patients with coronary artery disease and left ventricular hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 655-659
101. 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
102. Weiss RG, Bottomley PA, Hardy CJ, Gerstenblith G. Regional myocardial metabolism of high-energy phosphates during isometric exercise in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1593-1600
103. Yabe T, Mitsunami K, Inubushi T, Kinoshita M. Quantitative measurements of cardiac phosphorus metabolites in coronary artery disease by ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *Circulation* 1995; 92: 15-23
104. Yabe T, Mitsunami K, Okada M, Morikawa S, Inubushi T, Kinoshita M. Detection of myocardial ischemia by ³¹P magnetic resonance spectroscopy during handgrip exercise. *Circulation* 1994; 89: 1709-1716

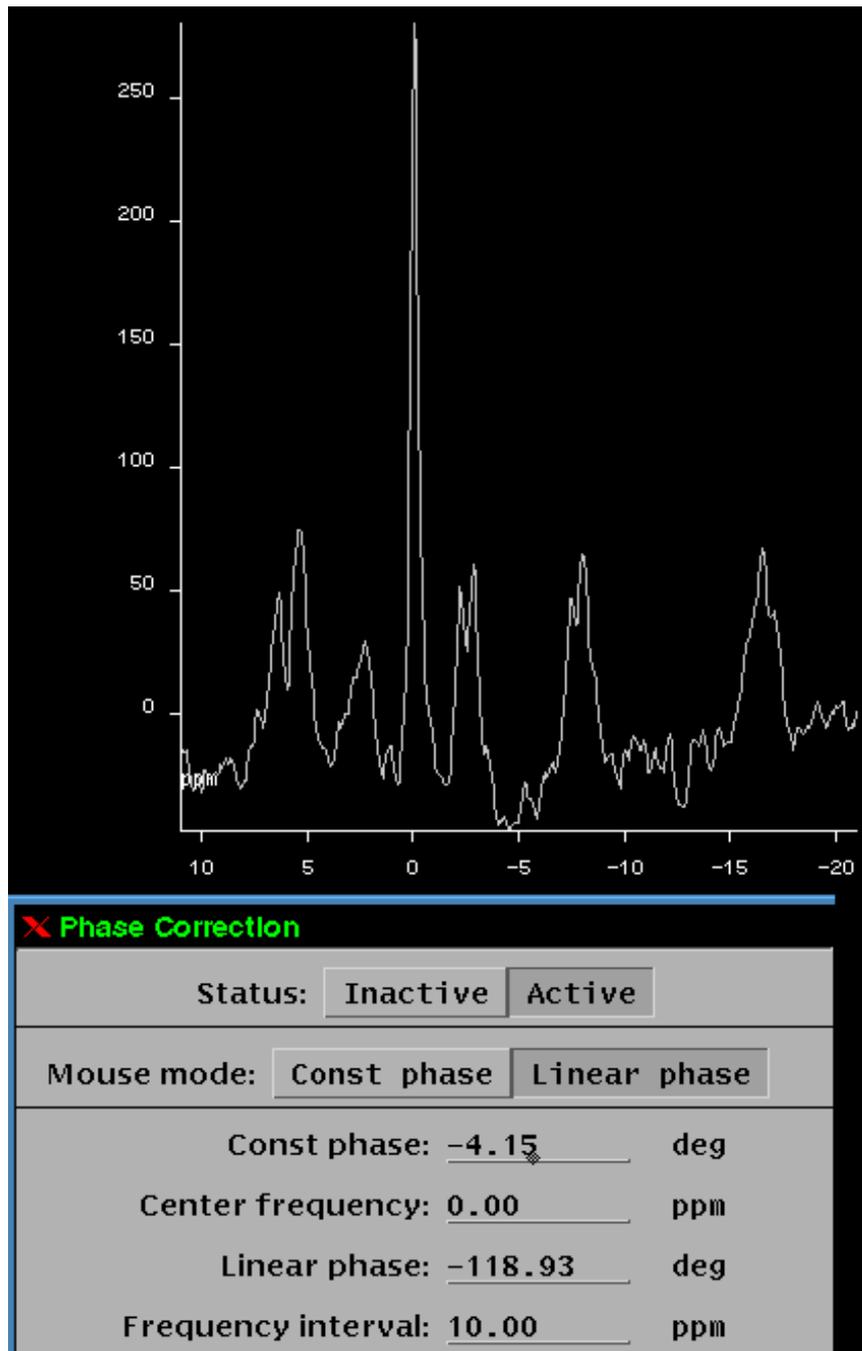
105. Zhang J, Merkle H, Hendrich K, Garwood M, From AH, Ugurbil K, Bache RJ. Bioenergetic abnormalities associated with severe left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 1993; 92: 993-1003

Anhang Pos. A-I

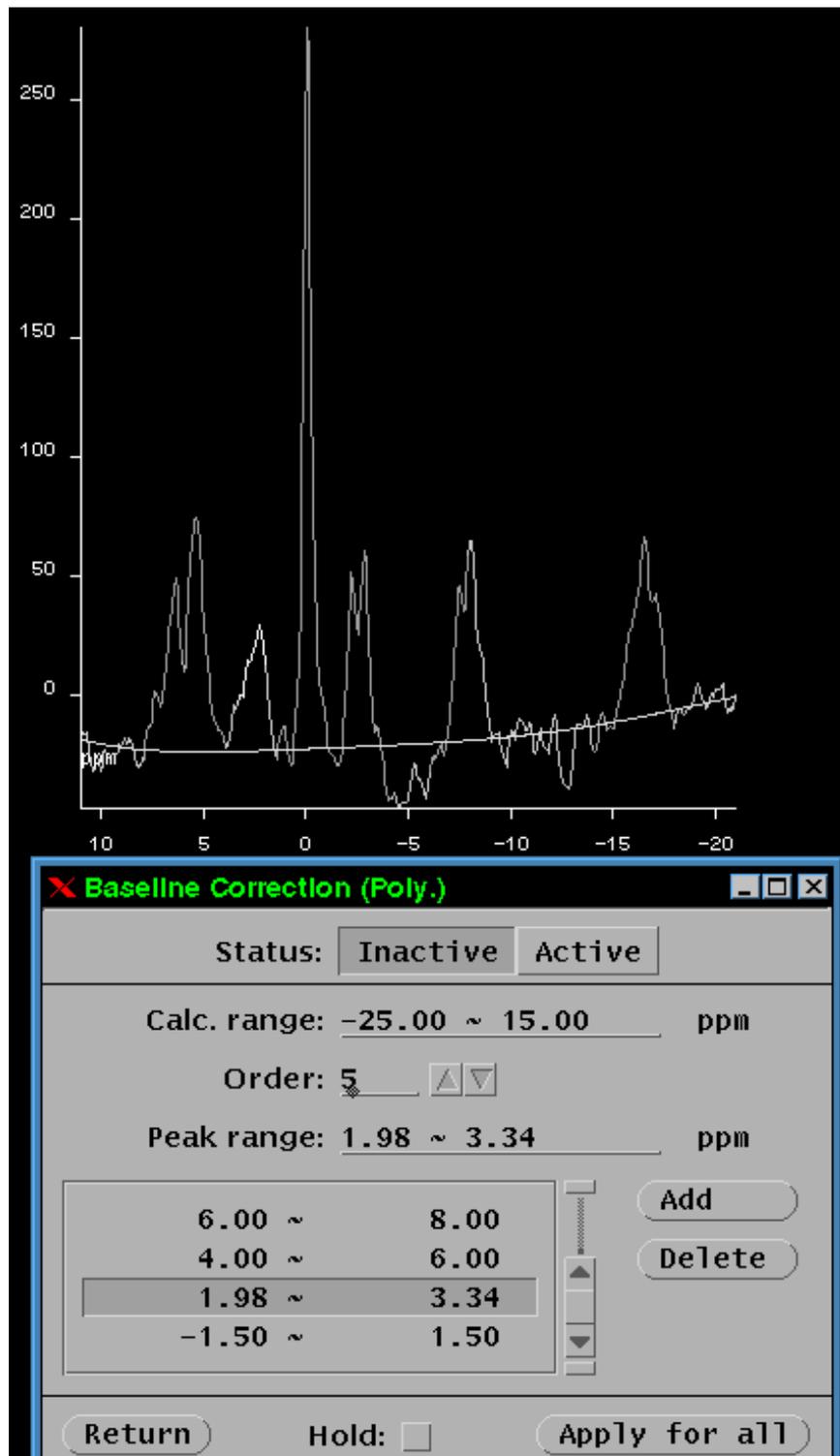
Im folgenden Anhang sind die einzelnen Auswerteverfahren dieser Arbeit kurz in graphischer Form dargestellt. Einzelne Arbeitsschritte sind bei den entsprechenden Abbildungen als Unterschrift beigefügt.



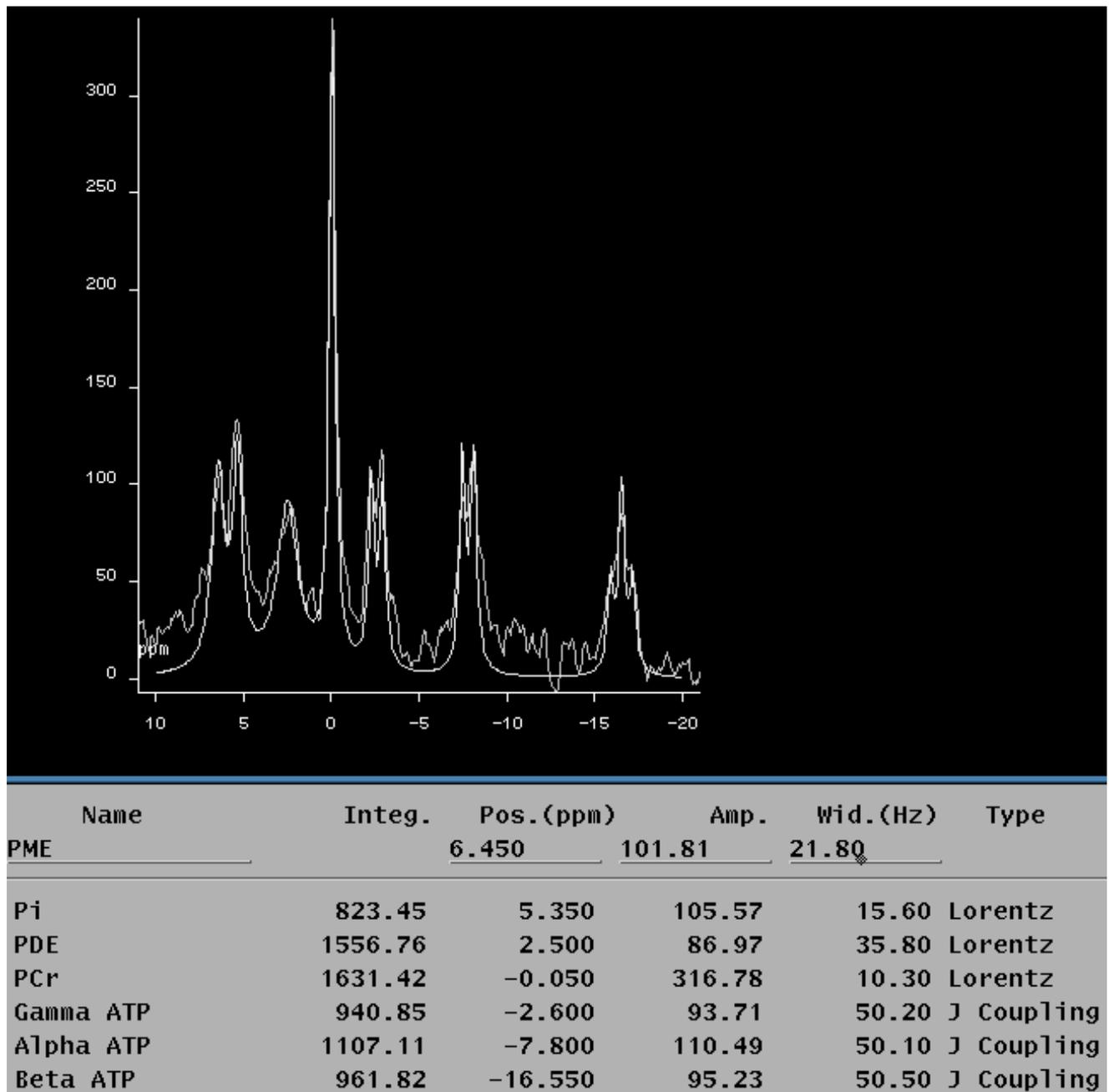
Anhang Pos. A: Maske nach Start der Spektroskopiesoftware auf MAGNETOM VISION



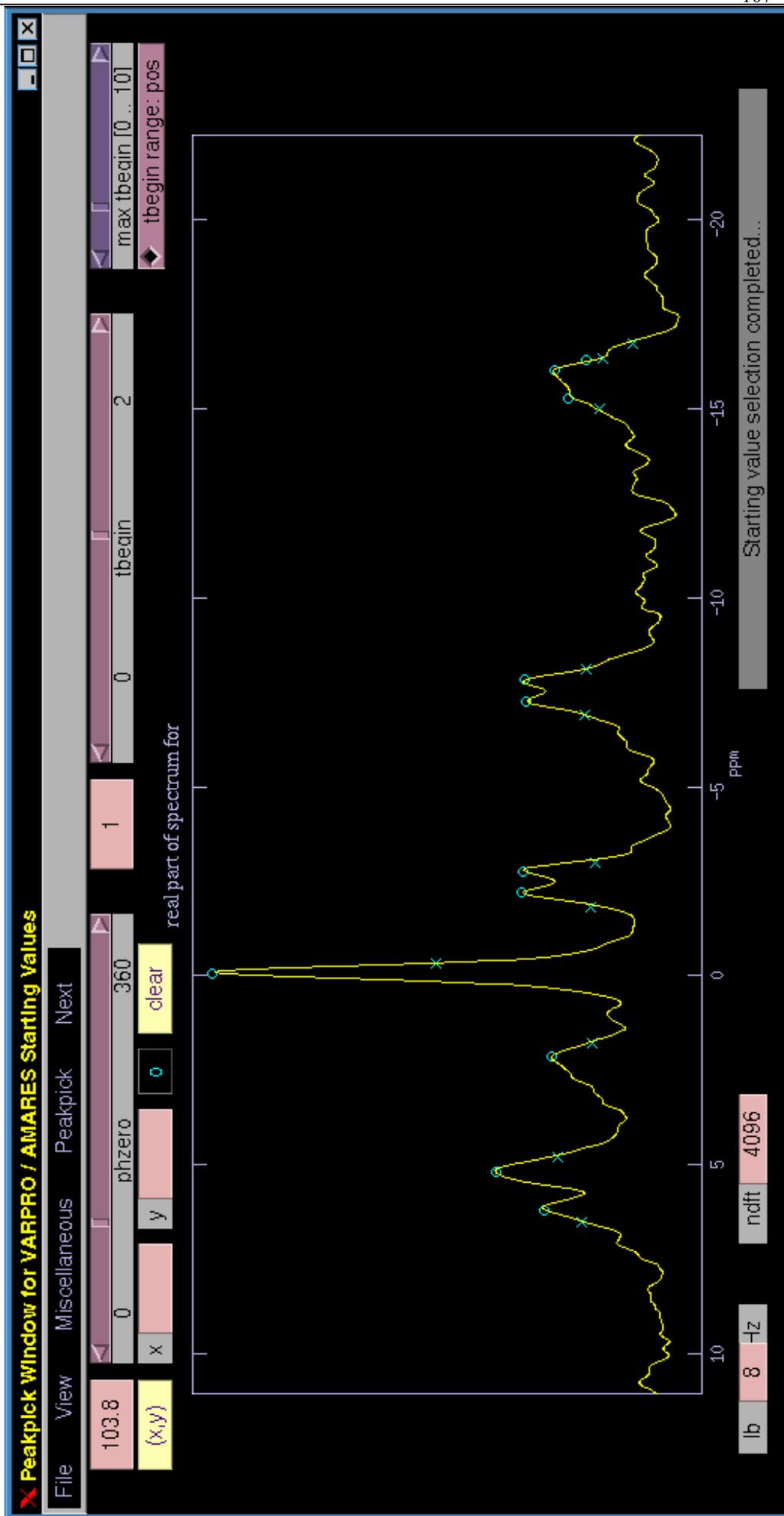
Anhang Pos. B: Phasenkorrekturmaske



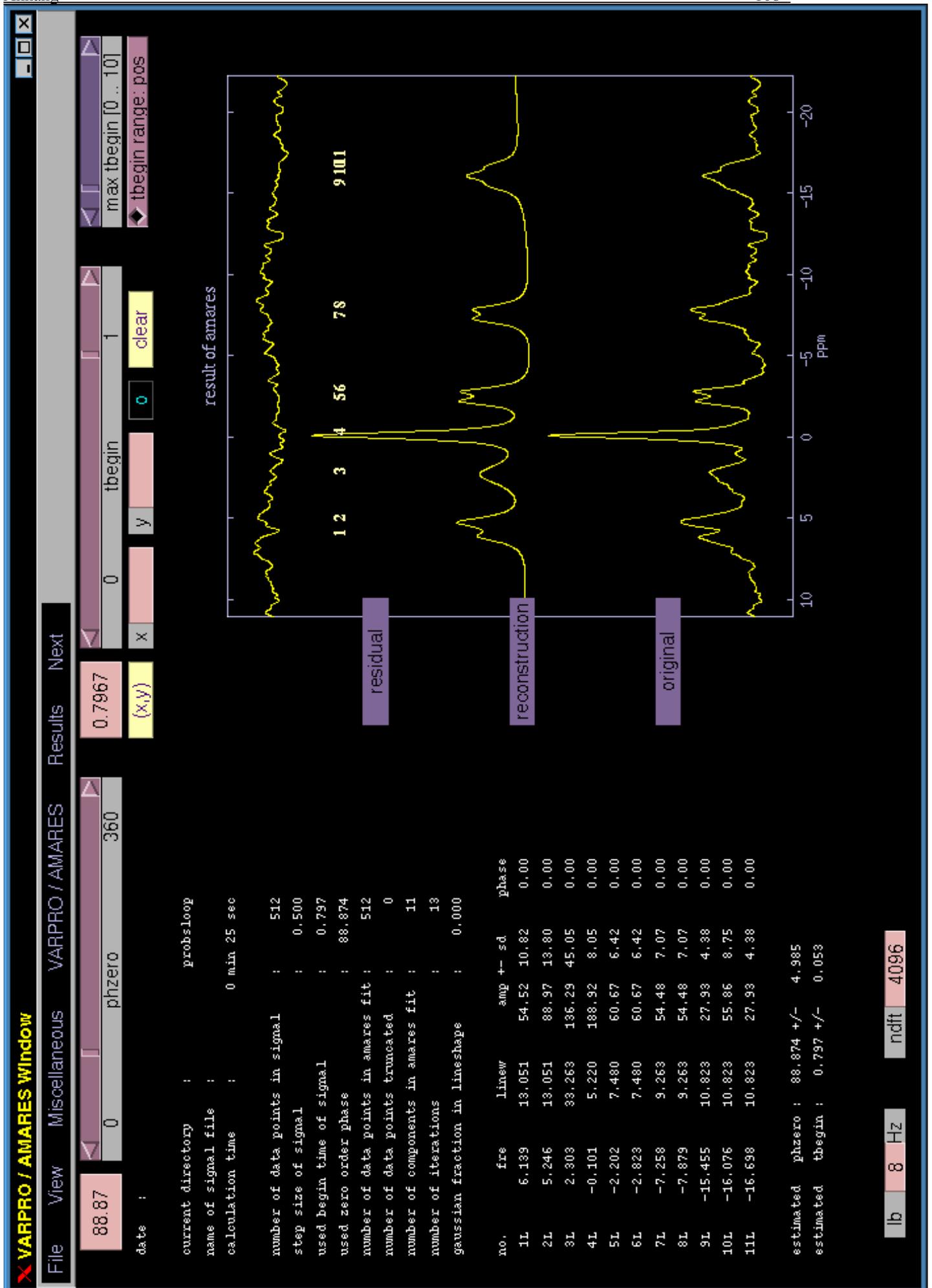
Anhang Pos. C: Maske zur Basislinienkorrektur



Anhang Pos. D: Active Fit Maske der Spektroskopiesoftware „LUISE“



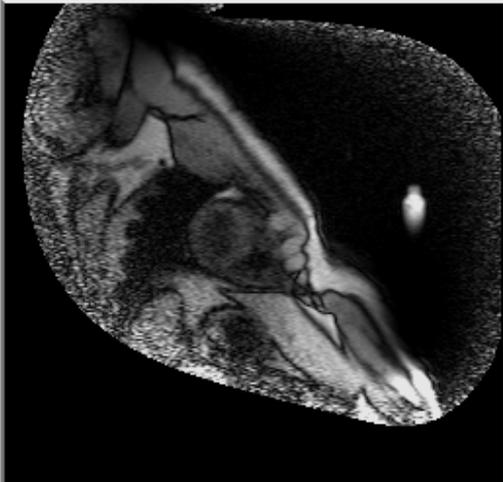
Anhang Pos. E: Vorbereitung der „AMARES“ Auswertung, Festlegen der Peakspitze und Halbwertsbreite



Anhang Pos. F: Ergebnismaske von „AMARES“ mit Ursprungsspektrum, Rekonstruktion und Restsignal

3D Segmentation

Corresponding data slice



zoom out zoom in reset interpolate

x: 225
y: 142
value: 0

1
actual compartment

show contours

Preliminary result of correction



zoom out zoom in reset interpolate

x: 14
y: 69
value: 0

colored compartments

0
windowing

Actual compartment data



zoom out zoom in reset interpolate

x: 123
y: 42
value: 0

all compartments are displayed
selected compartment is displayed

XLORDDCT

'NMRLowdct'

temporarily saving

open temporary file

Zoom functions for ALL screens

Zoom out Zoom in Reset

coordinates in um

scale to max of data

surface visualization

drive through data

check continuity

view all images

17

slice #

up

down

view along x-axis

view along y-axis

view along z-axis

done; return to caller

This view is:

...

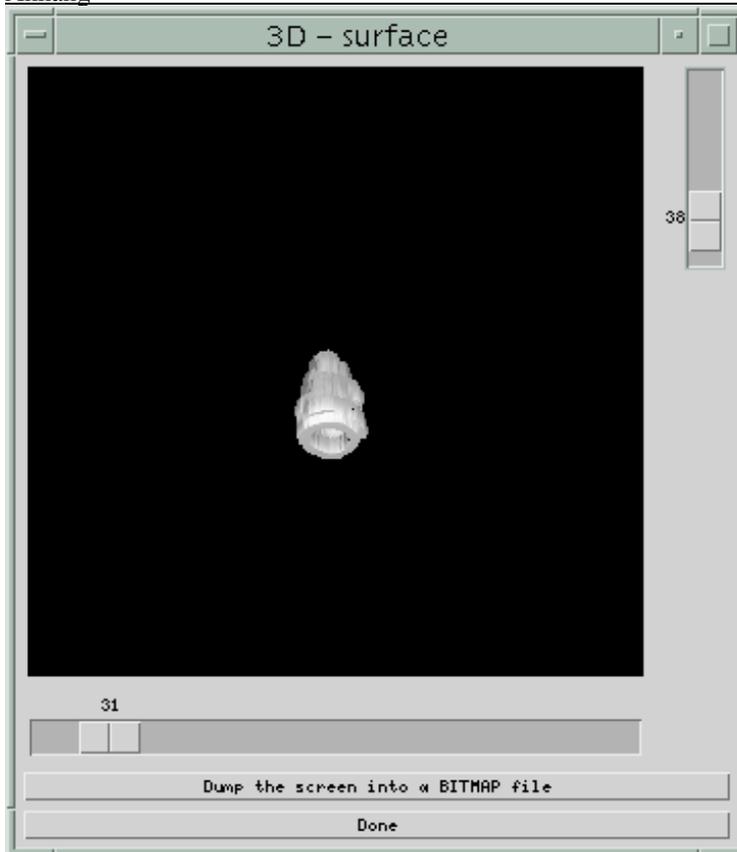
Complete 3D segm+ 2D segmentation 2D Hierarchical Segm+ 3D Hierarchical Segm+ Manual connection

Coloured check Box cuttings

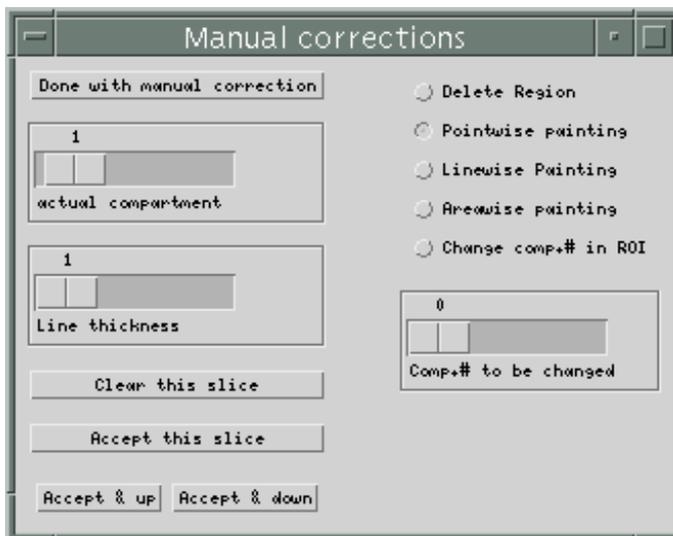
Segm+ with SNAKES

status messages

Correct manually by pointing
In Paint mode Paint with left mouse button
In all other modes start drawing with left, del, with middle end with right



Pos. H



Pos. I

Anhang Pos. G (vorherige Seite):
Segmentierungsmaske von „SLOOP“ mit ^1H Bild und Segmentationsbild unter Darstellung der Kompartimente bei gewählter manueller Segmentationskorrektur

Anhang Pos. H :
3D-Rekonstruktion des segmentierten linken Ventrikels mit Drehung im Raum

Anhang Pos. I :
Darstellung der Wahlmaske der manuellen Segmentationskorrektur

Wissenschaftliche Arbeiten:

1. Seyfarth T, Viehrig M, Beer M, Sandstede J, Pabst T, Kenn W, Landschütz W, Meininger M, vKienlin M, Neubauer S, Hahn D. Moderne Herzdiagnostik mittels MR Spektroskopie Frühjahrstagung der medizinischen Poliklinik Würzburg Mai 1997
2. Beer M, Landschütz W, Meininger M, Seyfarth T, Viehrig M, Sandstede J, Pabst T, Kenn W, Horn M, Harre K, von Kienlin M, Neubauer S, Hahn D. Quantifizierung energiereicher Phosphate im gesunden und geschädigtem Herzmuskel mittels SLOOP ³¹P MR-Spektroskopie. FortschrRöntgenstr. 1999; 171: 65-68
3. Beer M, Pabst T, Seyfarth T, Viehrig M, Sandstede J, Kenn W, Horn M, Bertsch G, Landschütz W, Meininger M, v. Kienlin M, Neubauer S, Hahn D. Vergleich von Auswerteverfahren der ³¹Phosphor MR Spektroskopie des Herzens. Fortschr Röntgenstr 1998; 168: 76
4. Beer M, Pabst T, Seyfarth T, Viehrig M, Sandstede J, Kenn W, Horn M, Bertsch G, Landschütz W, Meininger M, v. Kienlin M, Neubauer S, Hahn D. Bestimmung von NOE-Korrekturfaktoren für die ³¹P-Spektroskopie des Herzens. Fortschr Röntgenstr 1998; 168: 75
5. Beer M, Viehrig M, Seyfarth T, Sandstede J, Pabst T, Kenn W, Bengsch S, Bertsch G, Horn M, Landschütz W, Meininger M, von Kienlin M, Neubauer S, Hahn D. ³¹P-MR-Spectroscopy Before and After Aortic Valve Replacement. MAGMA 1998, 6: 191
6. Landschütz W, Meininger M, Beer M, Seyfarth T, Horn M, Pabst T, Haase A, Hahn D, Neubauer S, von Kienlin M. Concentration of human cardiac ³¹P-metabolites determined by SLOOP ³¹P-MRS. MAGMA 1998; 6: 155
7. Meininger M, Landschütz W, Beer M, Seyfarth T, Bertsch G, Sandstede J, Pabst T, Horn M, Haase A, Hahn D, von Kienlin M, Neubauer S. Nichtinvasive Messung der Absolutkonzentrationen der energiereichen Phosphate am gesunden und insuffizienten menschlichen Myokard mit ³¹P-SLOOP-MRS. Z Kardiol 1999; 88: 278
8. Meininger M, Landschütz W, Beer M, Seyfarth T, Horn M, Pabst T, Haase A, Hahn D, Neubauer S, von Kienlin M. Concentrations of human cardiac phosphorus metabolites determined by SLOOP ³¹P NMR spectroscopy. Magn Reson Med 1999; 41: 657-663

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 Dr. med. M. Beer, Herrn Dr. rer. nat. T. Pabst, Herrn Dr. rer. nat. W. Landschütz und Herrn Dr. rer. nat. H. Köstler danke ich sowohl für die Überlassung des Themas, die Organisation der Probandenakquirierung, im besonderen aber für die kritische Durchsicht des Manuskripts, als auch für die uneingeschränkte Unterstützung. Außerdem bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern des Institutes für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg für die zahlreichen Anregungen und das Interesse an meiner Arbeit.

Herrn Dr. med. W. Kenn möchte ich für die Organisation der Patientenakquirierung danken. Desgleichen geht mein Dank an Herrn Dr. med. J. Sandstede für die Überweisung von Patienten.

Ein ganz großer Dank geht an Alexandra Krug für ihren vollen Einsatz zu jeder Tages- und Nachtzeit.

Ganz herzlich möchte ich mich bei dem gesamten MR-Team für die Hilfsbereitschaft und die hervorragende Atmosphäre bedanken: bei Frau Karin Vonhausen, Frau Thea Blaut, Frau Heike Leichsenring, Frau Heidi Burczyk und Herrn G. Schultz 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.

Lebenslauf

Tobias Martin Seyfarth

- Geburt: 26.03.1975 in Rostock
- Schulbildung: 41. Polytechnischen Oberschule in Rostock (1981-1991)
Gymnasium Südstadt in Rostock (1991-1993)
- Grundwehrdienst: Sanitätschule der Luftwaffe in Giebelstadt
Jagdgeschwader 73 in Laage
- Hochschulstudium: Humanmedizin (Beginn WS1994/ 95)
Informatik (Beginn SS 1997)
- Vorklinik: WS 1994/95 bis SS 1996 an der Medizinischen Universität zu Lübeck
Ärztliche Vorprüfung Herbst 1996
- Klinik: WS 1996/97-SS 2001 an der Universität Würzburg
I. Staatsexamen August 1997
II. Staatsexamen September 2000
III. Staatsexamen Oktober 2001
- Praktisches Jahr: I. Tertial Innere Abteilung der Missionsärztlichen Klinik
Würzburg
II. Tertial Chirurgische Abteilung des Somerset Hospitals
Kapstadt/Südafrika
III. Tertial Radiologisches Institut des Inselspitals Bern/Schweiz
- AIP: seit 11/01 am Institut für Diagnostische Radiologie der Universität Bern
- Praktika: August-Dezember 1998 Praktikum in der biomechanischen
Forschungsabteilung der adidas-Salomon AG,
Teilnahme an der Planung und Durchführung der „Asian Soccer Last“-
Studie in Australien und Asien

weitere Tätigkeiten:

- Netzwerkverantwortlicher am Institut für Röntgendiagnostik seit August 1997
- Januar-Juni 1998 Consulting-Vertrag mit der adidas-Salomon AG Abtl. APIC und Erstellung der Statistiksoftware „EasyStat“ für Laseroptikscanner „Yeti“
- Juli-Dezember 1999 Erstellung der Multimedia CD-ROM „Footschool“ für adidas-Salomon AG
- August-Dezember 2000 Teilnahme an Planung und Durchführung der „Mass Customization Study“ mit der adidas-Salomon AG in 6 europäischen Großstädten