

**Aus dem Institut für Röntgendiagnostik
des Universitätsklinikums Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. D. Hahn**

Quantitative klinische kardiale MR-Spektroskopie –

**Optimierung und Anwendung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt im
Rahmen einer umfassenden Analyse von Anatomie, Funktion und
Metabolismus**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Haiko Remmert
aus Gerbrunn**

Würzburg, November 2008

Referent: Prof. Dr. D. Hahn

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. F. Weidemann

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

21.04.2009

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|---------------|
| 1. EINLEITUNG | - 1 - |
| 1.1 Problemstellung | - 2 - |
| 1.2 Physikalische Grundlagen | - 5 - |
| ■ Die Resonanzanregung | - 7 - |
| ■ T ₁ - und T ₂ -Gewichtung | - 8 - |
| ■ Das MR-Experiment [14] | - 9 - |
| 1.3 ³¹P-Magnetresonanzspektroskopie | - 10 - |
| ■ Chemische Verschiebung [15, 16]..... | - 10 - |
| ■ Spin-Spin- Kopplung [17, 18]..... | - 11 - |
| ■ In-vivo- ³¹ P-Magnetresonanzspektroskopie..... | - 13 - |
| ■ Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis..... | - 13 - |
| ■ Die Kern-Overhauser-Verstärkung (NOE)..... | - 14 - |
| 1.4 Lokalisierte Magnetresonanzspektroskopie | - 15 - |
| 1.4.1 Grundlagen der Ortskodierung | - 15 - |
| 1.4.2 Lokalisierungstechniken | - 16 - |
| 1.4.3 Einzelvolumentechniken | - 16 - |
| 1.4.4 Mehrvolumentechniken | - 16 - |
| 1.5 Zellbiochemische Grundlagen | - 19 - |
| 1.6 Physiologie und Energiestoffwechsel des Herzens | - 19 - |
| 1.7 Pathogenese und Pathophysiologie des Myokardinfarktes | - 20 - |
| 1.8 Zielsetzung | - 22 - |
| 2. MATERIAL UND METHODEN | - 23 - |
| 2.1 Technische Eigenschaften der Untersuchungsgeräte | - 23 - |
| 2.1.1 MR-Tomograph | - 23 - |
| 2.1.2 Spulensystem | - 23 - |
| 2.2 Untersuchungsprotokolle | - 24 - |
| 2.2.1 ³¹P-Messung am Herz | - 24 - |
| 2.3 Verwendete Sequenzen und Aufnahmetechniken | - 25 - |
| 2.3.1 Bildgebung | - 25 - |
| 2.3.2 Spektroskopie | - 26 - |
| 2.4 Auswertung der Daten | - 27 - |
| 2.5 Auswerteverfahren | - 28 - |
| 2.5.1 Vorbereitung der Daten | - 28 - |
| 2.5.2 Semiquantitative Auswertung mit „AMARES“ | - 29 - |
| 2.5.3 Quantitative Auswertung mit „SLOOP“ | - 30 - |
| 2.5.4 SNR-Bestimmung | - 32 - |
| 2.5.5 AW-CSI | - 32 - |
| 2.6 Korrekturfaktoren | - 33 - |

| | |
|---|---------------|
| 2.6.1 NOE | - 33 - |
| 2.6.2 Blutkontamination | - 34 - |
| 2.6.3 Sättigungskorrektur | - 35 - |
| 2.7 Probanden und Patienten | - 36 - |
| 2.7.1 Variabilitätsstudien an Probanden | - 36 - |
| 2.7.2 Optimierung der Segmentation bei SLOOP an Probanden | - 37 - |
| 2.7.3 Patientenstudie bei Patienten mit Hinterwandinfarkt | - 38 - |
| 2.8 Statistische Auswertung | - 39 - |
| 3. ERGEBNISSE | - 41 - |
| 3.1 Variabilitäten | - 41 - |
| 3.1.1 Intraobserver-Variabilität | - 41 - |
| 3.1.2 Interobserver-Variabilität | - 46 - |
| 3.1.3 Interstudy-Variabilität | - 52 - |
| 3.2 Optimierung der Segmentation bei SLOOP an Probanden | - 57 - |
| 3.3 Ergebnisse der akquisitionsgewichteten ³¹P-3D-CSI bei Patienten mit Hinterwandinfarkt | - 64 - |
| 3.4 Ergebnisse aus der CINE MRI bei Patienten mit Hinterwandinfarkt | - 68 - |
| 4. DISKUSSION | - 72 - |
| 4.1 Variabilitätsstudien an Probanden | - 72 - |
| 4.1.1 Intraobserver-Variabilität | - 72 - |
| 4.1.2 Interobserver-Variabilität | - 72 - |
| 4.1.3 Interstudy-Variabilität | - 73 - |
| 4.2 Optimierung der Segmentation bei SLOOP an Probanden | - 73 - |
| 4.3 Patientenstudie bei Patienten mit Hinterwandinfarkt | - 74 - |
| Pathophysiologie | - 74 - |
| Late enhancement | - 76 - |
| MRS-Lokalisationsverfahren: AW-CSI | - 80 - |
| Vergleich Late Enhancement vs. MRS | - 82 - |
| 4.4 Klinische Möglichkeiten | - 83 - |
| 5. ZUSAMMENFASSUNG | - 84 - |
| ANHANG | - 86 - |
| I. Abkürzungsverzeichnis | - 86 - |
| II. Referenzen | - 88 - |
| III. Danksagung | I |
| IV. Curriculum vitae | II |

1. Einleitung

Die Herzinsuffizienz stellt eine häufige Erkrankung mit weiterhin steigender Inzidenz und Mortalität dar. Fast 5 Millionen US-Amerikaner (mehr als 2% der US-Bevölkerung) sind davon betroffen und die daraus resultierenden jährlichen Kosten belaufen sich auf ca. 28 Milliarden US-Dollar. 30 bis 40% der Patienten versterben innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung [1, 2]. In der nach ICD-10 gruppierten Todesursachenstatistik 2006 des Statistischen Bundesamtes belegen die Erkrankungen Chronische ischämische Herzkrankheit (9,5%), Akuter Myokardinfarkt (7,3%) und Herzinsuffizienz (5,7%) die ersten drei Plätze noch vor den bösartigen Neubildungen der Bronchien und der Lunge (5,0%), Apoplex (3,5%) und COPD (2,5%) [3].

Für die Herzinsuffizienz ist kennzeichnend, dass es dem Herzen nicht gelingt, eine suffiziente Blutversorgung des Körpers für die metabolischen Prozesse zu gewährleisten oder dass dies nur unter abnorm erhöhten Füllungsdrücken erreicht werden kann. Änderungen in der Hämodynamik entstehen meist aufgrund veränderter Volumenbelastungen bei Herzklappeninsuffizienzen, angeborenen Herzfehlern mit Rechts-Links-Shunt oder Druckbelastung bei Herzklappenstenosen, arterieller Hypertonie, pulmonaler Hypertonie und Aortenisthmusstenosen. Aber auch Herzrhythmusstörungen können zu einer hämodynamisch relevanten Insuffizienz führen. Zu einem Verlust an kontraktilem Gewebe kommt es bei der Koronaren Herzkrankheit (*KHK*), Myokardinfarkt, Myokarditis, primären sowie sekundären Kardiomyopathien. Die *KHK* nimmt insgesamt in der Ätiologie der Herzinsuffizienz mit Abstand den ersten Rang ein (*ca.70%*) [4]. Epidemiologischen Daten aus den USA zufolge kam es 2004 zu 1,2 Mio. neuen Fällen von akutem Myokardinfarkt [5]. Dabei können Myokardinfarkte direkt zu einer akuten Herzinsuffizienz im Sinne eines kardiogenen Schocks führen oder es können im weiteren Verlauf durch regionale und globale Remodelingprozesse des intakten Restmyokards eine linksventrikuläre Dysfunktion sowie in der Folge eine chronische Herzinsuffizienz entstehen [6, 7]. Für die Entwicklung einer ischämischen Kardiomyopathie bei Patienten nach Myokardinfarkt sind multiple Determinanten relevant: die Infarktausdehnung, der Heilungsprozess und das

nicht-infarzierte Myokardgewebe. Hat sich eine Herzinsuffizienz manifestiert, ist die Prognose für den Patienten äußerst schlecht [8].

Sowohl der Verlust an Lebensqualität als auch die volkswirtschaftlichen Kosten, die durch die KHK entstehen, lassen eine Weiterentwicklung der Diagnoseverfahren im Bereich der KHK sinnvoll erscheinen. Durch einen entsprechenden Fortschritt in der Diagnostik und Anwendung neuer Methoden wie der ^{31}P -MRS können die zu einer Herzinsuffizienz führenden Erkrankungen in Zukunft ggf. schon subklinisch diagnostiziert und die Patienten möglichst früh einer adäquaten Therapie zugeführt werden.

1.1 Problemstellung

Die ^{31}P -Spektroskopie stellt ein nicht-invasives Untersuchungsverfahren zur Evaluation sowohl des normalen, als auch des pathologisch veränderten Herzmuskelmetabolismus anhand der beteiligten Phosphorverbindungen dar. Die Kenntnis hochenergetischer Phosphorverbindungen (*high energy phosphates, HEP*) wie Adenosintriphosphat (*ATP*) und Phosphokreatin (*PCr*) hat zu einem besseren Verständnis der ablaufenden Stoffwechselprozesse im Herzen bzw. Muskelgewebe beigetragen. Die ^{31}P -MRS hat sich durch experimentelle Untersuchungen zum Goldstandard bei der Untersuchung sich akut oder chronisch verändernder metabolischer Prozesse im Myokard entwickelt und damit wesentlich das Verständnis der Pathomechanismen am Herzen verbessert [9].

Der Einsatz dieser Technik in der klinischen Routine bei der Diagnosestellung und der Therapieüberwachung von Patienten mit Erkrankungen des Myokards sowie der Skelettmuskulatur hat sich allerdings noch nicht etabliert. Dies liegt vor allem an folgenden Limitationen des Verfahrens: Eigenbewegung, Lage und Form des Herzens sowie Atmungsartefakte bei der Datenerfassung. Dies stellt eine besondere Herausforderung an die Aufnahmetechnik dar. Eine weitere Einschränkung für die genaue Messung der HEP sind deren sehr niedrige Konzentrationen im Gewebe sowie die schlechte Sensitivität der Phosphor-

kerne. Beides trägt vor allem in der ^{31}P -Spektroskopie des Herzens zu einem nicht ausreichend hohen Signal-zu-Rausch-Verhältnis der ^{31}P -Spektren bei.

Die heutzutage am häufigsten eingesetzte Methode zur Aufnahme der Spektren, die spektroskopische Bildgebung (*chemical shift imaging, CSI*), wird überwiegend als 3D-Verfahren in der Herzspektroskopie eingesetzt. Die Untersuchungsvolumen (*Voxel*) haben eine Größe von 25 ml und sind im Vergleich zu früheren Methoden wesentlich kleiner, was aber für die Untersuchung globaler Herzerkrankungen ausreichend ist. Bei Patienten mit regionalen Myokarderkrankungen wie der KHK ist das Problem der Voxelgröße allerdings anders geartet, da in möglichst vielen und unterschiedlichen Herzabschnitten Voxel platziert werden müssen, um die Metabolismusunterschiede in den Myokardregionen, bei z.B. verschiedenen Infarktlokalisationen und -größen, zu detektieren. Diesen Anforderungen entsprechend konnten Beer et al. mit dem Einsatz der 3D-CSI auch bei regionalen Herzerkrankungen, wie Infarkten, die Anwendbarkeit zur Untersuchung des Myokardstoffwechsels in zwei verschiedenen Herzregionen zeigen [10]. Auf den Ergebnissen dieser Studie aufbauend sollte es uns nun möglich sein, vermeintliche regionale Stoffwechseleränderungen in den infarzierten und angrenzenden, nicht-infarzierten Arealen eines vitalen und nicht-vitalen Hinterwandinfarkts anhand einer Patientenstudie intensiver zu untersuchen.

Ein entscheidender Nachteil dieses Verfahrens in der regionalen Herzdiagnostik ist jedoch die ungünstige Signalverteilung und die damit verbundene Kontamination der Spektren. Das Signal aus einem Untersuchungsvolumen wird durch die Signalbeiträge aus den Nachbarvoxel beeinflusst. Eine Verbesserung der räumlichen Antwortfunktion und somit eine exaktere Lokalisation des Signals ist das Ziel der von Pohmann et al. vorgeschriebenen akquisitionsgewichteten CSI (*AW-CSI*) am experimentellen 2 T MR-Tomographen [11]. Außerdem sollte auch das Problem der geringen Eindringtiefe, die bisher aufgrund des äußerst schlechten Signal/Rausch-Verhältnisses eine Beurteilbarkeit der hinteren Abschnitte des Myokards erschwerte, mit der Anwendung der AW-CSI am klinischen 1,5 T MR-Tomographen angegangen werden.

Neben dem Problem der Ortsauflösung ist die absolute Quantifizierbarkeit der HEP das zweite entscheidende Problem in der Anwendung der ^{31}P -MRS. Die bisher meist verwendeten Auswertungsverfahren errechneten nur semiquantitativ relative Konzentrationen der Phosphormetaboliten. Die etablierte SLOOP-Technik (*Spectral Localiziation with Optimal Pointspread Function*) [12] ermöglicht, neben der freien Anpassung der Voxel an die gegebenen anatomischen Strukturen, die Bestimmung der Absolutkonzentrationen der HEP mit Hilfe einer externen Referenz. Ein erweiterter Einsatz von SLOOP ist daher für klinische Studien am Herzen prädestiniert, um myokardiale Beteiligungen verschiedener Erkrankungen noch besser und möglichst früh zu diagnostizieren.

Ziel der vorliegenden Arbeit war

- a) die Bestimmung der Inter- und Intraobserver-Variabilität der SLOOP-Auswertung, da bisher die für die ^{31}P -SLOOP-MR-Spektroskopie des menschlichen Herzens erforderliche Segmentation des sensitiven Volumens nicht automatisch durchgeführt werden kann. Dies birgt die Gefahr, dass die Ergebnisse von der subjektiven Auswertung abhängen. Hierzu wurden 11 ^{31}P -3D-CSI-Untersuchungen von gesunden Probanden einerseits von einem Auswerter zweimal und andererseits von zwei Auswertern bearbeitet. Ferner wurde bei 7 gesunden Probanden die Interstudy-Variabilität zwischen zwei ^{31}P -3D-CSI-Untersuchungen an verschiedenen Untersuchungstagen bestimmt.
- b) die Optimierung des Segmentationsverfahrens für die SLOOP-Auswertung im Sinne einer Reduktion der zu segmentierenden Schichten von bisher 48 auf 16. Hierzu wurde bei 16 gesunden Probanden die Segmentation zunächst mit 48 und anschließend mit 16 Schichten durchgeführt und die entsprechenden Ergebnisse verglichen.
- c) die Untersuchung von 8 Patienten mit abgelaufenem Myokardinfarkt der Hinterwand mittels akquisitionsgewichtetem 3D-CSI im Rahmen einer Patientenstudie, da die MR-Spektroskopie mit den etablierten Untersuchungstechniken bisher keine aussagekräftigen Ergebnisse zum Herzmuskelmetabolismus im Bereich der Hinterwand liefert.

Dieses Kapitel bietet eine Einführung in die physikalischen Grundprinzipien der MR-Tomographie und der MR-Spektroskopie, insoweit sie für das Verständnis der durchgeführten Untersuchung notwendig sind. Außerdem werden verschiedene Lokalisationsverfahren vergleichend vorgestellt, um die Vor- und Nachteile der hier verwendeten Verfahren einschätzen zu können. Zuletzt wird kurz auf die Kreatinkinase-reaktion eingegangen, um die hier betrachteten Metaboliten in ihrer Rolle im Energiestoffwechsel einordnen zu können.

1.2 Physikalische Grundlagen

Als Kernspin wird der Kerndrehimpuls von Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl, wie z.B. ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P , ^{23}Na , bezeichnet. Dieser setzt sich aus dem inhärenten Eigendrehimpuls des Kerns um seine Achse und den Bahndrehimpulsen der den Kern bildenden Protonen und Neutronen zusammen. Zwischen dem Kernspin \vec{I} und dem magnetischen Kernmoment $\vec{\mu}$ gilt die Beziehung:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I} \qquad \text{Formel 1}$$

Wobei die Proportionalitätskonstante γ als gyromagnetisches Verhältnis bezeichnet wird und für den jeweiligen Atomkern eine charakteristische Naturkonstante darstellt.

Sowohl Betrag als auch Richtung dieser Vektorgröße sind quantisiert, d.h. sie können nur bestimmte Werte annehmen. Für den Betrag gilt:

$$|\vec{I}| = h\sqrt{l(l+1)} \qquad \text{Formel 2}$$

mit $h = 1,05 \times 10^{-34} \text{ Js}$ (PLANCKsches Wirkungsquantum).

Für die Richtung ergeben sich somit $2l+1$ Einstellmöglichkeiten, wobei l die Spinquantenzahl angibt, die auf ganz- oder halbzahlige Werte beschränkt ist. Für das Proton ^1H , das beim MRI zur Anwendung kommt, da es der in

biologischen Geweben am häufigsten vorkommende Kern ist, gilt $I = \frac{1}{2}$, d.h. es gibt nur zwei mögliche Orientierungen. Das Gleiche gilt für den Phosphorkern.

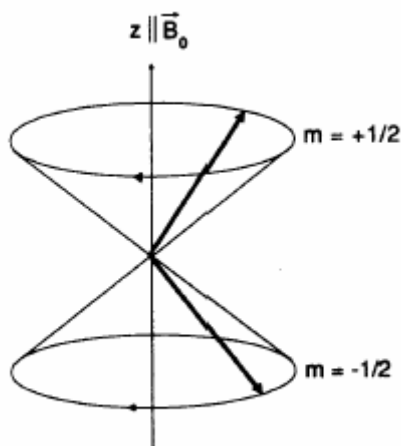


Abbildung 1.1 [13]: Die zwei möglichen Einstellungen eines Spins mit $I = \frac{1}{2}$ führen zu einem Doppelpreziessionskegel

Werden die Kerne einem äußeren Magnetfeld ausgesetzt, können sie sich zu diesem parallel oder antiparallel ausrichten. Der energieärmere parallele Zustand wird geringfügig häufiger besetzt, wodurch sich eine makroskopisch messbare Magnetisierung \vec{M}_0 in Richtung des äußeren Magnetfeldes ausbildet. Übergänge zwischen den Energieniveaus können nur unter der Einwirkung eines zeitabhängigen zusätzlichen Hochfrequenzfeldes erfolgen, das mit dem magnetischen Moment in Wechselwirkung tritt. Dies bezeichnet man als magnetische Resonanz.

Die MR-relevanten Eigenschaften einiger Atomkerne zeigt folgende Tabelle:

| Isotop | Spinquantenzahl I | gyromagnetisches Verhältnis $\gamma/10^7$ [rad/Ts] | relative MR-Empfindlichkeit bezogen auf ^1H [%] |
|------------------|------------------------|---|---|
| ^1H | $\frac{1}{2}$ | 26,752 | 100,00 |
| ^{12}C | 0 | ---- | ---- |
| ^{13}C | $\frac{1}{2}$ | 6,7283 | 1,59 |
| ^{16}O | 0 | ---- | ---- |
| ^{19}F | $\frac{1}{2}$ | 25,181 | 83,34 |
| ^{23}Na | $\frac{1}{2}$ | 7,0801 | 9,25 |
| ^{31}P | $\frac{1}{2}$ | 10,841 | 6,63 |

Tabelle 1.1: Eigenschaften einiger im Körper vorkommender Atomkerne

Neben der Rotation um die eigene Achse präzedieren die Kerne um die Achse des äußeren Magnetfeldes mit der Larmor-Frequenz ω_0 . Diese Kreisbewegung wird anhand folgender Abbildung verdeutlicht:

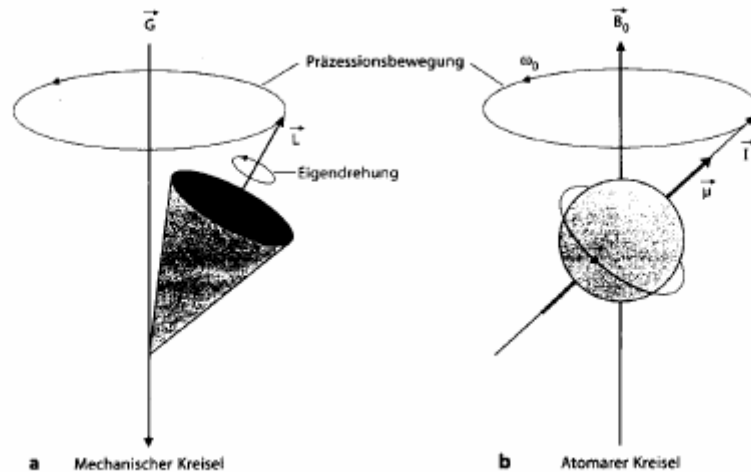


Abbildung 1.2.: Rotation und Präzession von mechanischem Kreisel und Spin; während man den Kreisel von außen anregen muss, ist die Rotation dem Spin inhärent

Die Larmor-Frequenz ist proportional zur Stärke des statischen äußeren Magnetfeldes B_0 :

$$\omega_0 = \gamma \vec{B}_0$$

Formel 3

Um einen Übergang zwischen zwei benachbarten Energieniveaus zu bewirken, muss ein HF-Puls mit der Larmor-Frequenz eingestrahlt werden.

■ Die Resonanzanregung

Durch Änderung der Einschaltdauer des HF-Pulses lässt sich die Magnetisierung in Bezug zur Orientierung des statischen Magnetfeldes um bestimmte Winkel, z.B. 90° (in diesem Fall ist die Häufigkeitsverteilung der beiden erlaubten Zustände gleich groß) oder 180° (das Besetzungsverhältnis ist

invertiert), drehen. Der dadurch erreichte Winkel α wird als Flipwinkel bezeichnet.

Nach einer Anregung ist das System bestrebt den thermischen Gleichgewichtszustand wieder herzustellen. Dieser Prozess wird als Relaxation bezeichnet.

Die Magnetisierung \vec{M} setzt sich aus der Längsmagnetisierung \vec{M}_z (parallel zum B_0 -Feld) und der dazu senkrecht orientierten Quermagnetisierung \vec{M}_{xy} zusammen. Entsprechend wird die Rückkehr zum Zustand $\vec{M}_z = \vec{M}_0$, $\vec{M}_{xy} = 0$ (alle Spins sind in Richtung des B_0 -feldes ausgerichtet) als Längs- bzw. Querrelaxation bezeichnet.

Die Abgabe der Energie an die Gesamtheit der Atome, in die die Spins eingebettet sind, erfolgt in der Längs- oder Spin-Gitter-Relaxationszeit. T_1 gibt hierbei die Zeit an, nach der \vec{M}_z , nach einem 90° -Puls, wieder auf 63% des Gleichgewichtswertes \vec{M}_0 angestiegen ist. Während sich anfänglich alle Spins mit der gleichen Geschwindigkeit bewegen und dadurch die Gesamtheit der Spins eine Magnetisierung bewirkt, präzedieren sie nach kurzer Zeit mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten, da sich jeder Atomkern in einer geringfügig anderen Umgebung befindet und somit ein anderes lokales magnetisches Moment und damit auch eine andere Larmor-Frequenz vorherrscht. Der Zerfall der Phasenkohärenz (Dephasierung), d.h. die unterschiedlich schnelle Präzession der Spins, erfolgt in der Quer- oder Spin-Spin-Relaxationszeit, wobei als T_2 die Zeit gilt, nach der die Quermagnetisierung auf 37% ihres Ausgangswertes abgefallen ist. Da neben den lokalen fluktuierenden Magnetfeldern auch räumliche Inhomogenitäten des B_0 -Feldes zur Querrelaxation beitragen, ist die effektive Relaxationszeit T_2^* immer kürzer als die substanzspezifische Querrelaxation T_2 .

■ T_1 - und T_2 -Gewichtung

Als Repititionszeit TR bezeichnet man die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen. Wird ein kurzes TR gewählt, ergibt sich eine starke T_1 -Gewichtung, ein langes TR führt zu einer geringen T_1 -Gewichtung. Gewebe mit

kurzem T_1 (Fett) erscheinen auf T_1 -gewichteten Bildern hell, mit langem T_1 (Wasser) dunkel.

Die Echozeit TE gibt die Zeit zwischen Anregung und Messung des MR-Signales wieder. Ein kurzes TE (2-25ms) führt zu geringer, ein langes TE (80-200ms) zu starker T_2 -Gewichtung. Gewebe mit kurzem T_2 (Fett) erscheinen auf T_2 -gewichteten Bildern dunkel, Gewebe mit langem T_2 (Wasser) hell.

■ Das MR-Experiment [14]

Die zu untersuchende Probe wird in einem sehr homogenen statischen Magnetfeld \vec{B}_0 , das in heutigen Systemen aus einer supraleitenden Spule besteht, platziert. Mittels eines HF-Sendesystems wird durch eine Sendespule das zur Anregung der Kernresonanz benötigte elektromagnetische Hochfrequenzfeld erzeugt. Dieses Hochfrequenzfeld \vec{B}_1 ist senkrecht zum statischen B_0 -Feld ausgerichtet. Nach der Impulsanregung induziert die präzedierende Quermagnetisierung in der Empfangsspule (meist in der Sendespule integriert) eine Wechselspannung, welche verstärkt, gefiltert, digitalisiert und im MR-Systemrechner verarbeitet wird.

Das empfangene Kernresonanzsignal $S(t)$ hat die Form einer gedämpften Schwingung mit der Larmorfrequenz ω_0 der angeregten Kerne, man spricht auch vom freien Induktionszerfall („free induction decay“ = FID). Die Anfangsamplitude ist proportional zur Anzahl der angeregten Kerne in der Probe. Der zeitliche Zerfall erfolgt mit der Zeitkonstanten T_2^* .

Da Atomkerne des gleichen Isotops aufgrund intramolekularer Wechselwirkungen sich in ihren Resonanzfrequenzen unterscheiden, entsteht an der Empfangsspule ein Signal, das sich aus mehreren interferierenden Abklingkurven zusammensetzt. Da sich die Interpretation dieser überlagerten Signale mitunter als sehr schwierig gestaltet, zerlegt man das gemessene Signal in seine Frequenzanteile (Fourier-Transformation) und erhält ein Resonanzfrequenzspektrum. Das Integral der Fläche unter den einzelnen Peaks des Resonanzfrequenzspektrums ist dabei proportional zu der Anzahl der angeregten Kerne der jeweiligen Larmorfrequenz.

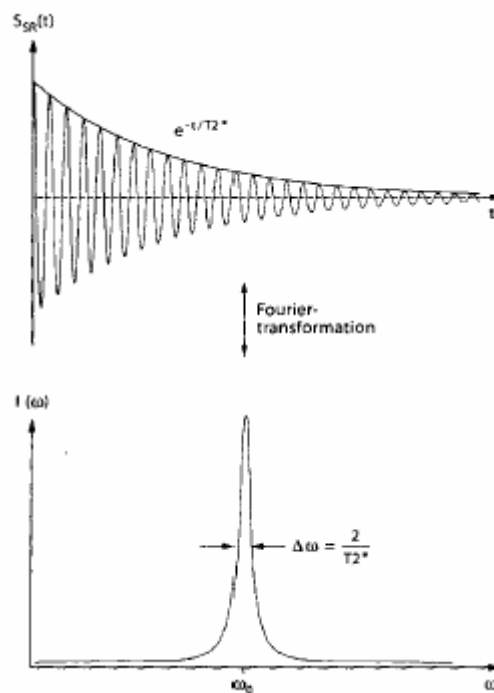


Abbildung 1.3: Umwandlung des zeitabhängigen FID in ein frequenzabhängiges Spektrum

1.3 ^{31}P -Magnetresonanzspektroskopie

■ Chemische Verschiebung [15, 16]

Atome wie Wasserstoff (^1H) oder Phosphor (^{31}P) haben unterschiedliche Larmorfrequenzen (für ^1H 63,86 MHz bzw. für ^{31}P 25,85 MHz bei 1,5 Tesla) aufgrund unterschiedlicher magnetischer Kerneigenschaften. Trotzdem kann es bei verschiedenen Molekülen, die die gleiche Atomsorte enthalten, zu Verschiebungen der Larmorfrequenz kommen. Dies beruht darauf, dass die Elektronen, die die Kerne umgeben, miteinander interagieren und dadurch zu einer geringfügigen Änderung des am Ort des Kerns wirkenden äußeren Magnetfeldes führen. Dieses lokale Magnetfeld B_{lokal} setzt sich zusammen aus:

$$\vec{B}_{\text{lokal}} = \vec{B}_0 + \Delta\vec{B}$$

Formel 4

(\vec{B}_0 = statisches Hauptmagnetfeld, $\Delta\vec{B}$ = lokale Feldänderung)

Die lokale Feldänderung $\Delta\vec{B}$ ist dem mittleren Feld am Kernort \vec{B}_0 proportional:

$$\vec{\Delta B} = -\sigma \vec{B}_0$$

Formel 5

wobei σ als Abschirmkonstante bezeichnet wird.

Mit (4) in (3) ergibt sich (6) als

$$\omega = \gamma \vec{B}_{\text{lokal}} = \gamma(1 - \sigma) \vec{B}_0$$

Formel 6

Diese Abweichungen der Larmorfrequenz werden in einem detektierten Resonanzfrequenzspektrum ebenfalls als Frequenzunterschiede sichtbar. Man gibt diese Resonanzfrequenzunterschiede, und damit die chemische Verschiebung, relativ in ppm (parts per million) gegenüber einer internen oder externen Referenz (hier Phosphokreatin PCr) an. Molekülstrukturen können dadurch anhand ihrer Position im Resonanzfrequenzspektrum und durch ihre charakteristische Variation der Resonanzfrequenz (durch Änderung des lokalen Magnetfeldes) identifiziert werden. Das Phänomen der chemischen Verschiebung ist somit Grundlage der Magnetresonanztomographie.

■ Spin-Spin- Kopplung [17, 18]

Bei der Akquisition von MR-Spektren beobachtet man neben der chemischen Verschiebung noch eine Aufspaltung der Resonanzlinien in Multipletts mit charakteristischen Intensitätsverteilungen. Dieses Aufspaltungsphänomen, auch Spin-Spin-Kopplung genannt, hat seine Ursache darin, dass das magnetische Feld eines Protons durch die Anordnung der Spinausrichtung angrenzender Gruppen beeinflusst wird. Tritt dieser Mechanismus bei Kernen der gleichen Art (gleiche Nukleonenzahl) auf, spricht man von homonuklearer Kopplung. Unterscheiden sie sich jedoch, liegen also verschiedene Isotope des Elements bzw. Mitglieder anderer Elementgruppen vor, spricht man von heteronuklearer Kopplung.

Die Aufspaltung der Resonanzlinien ergibt sich aus der Formel:

$$2n \times I + 1$$

Formel 7

(n = Zahl der benachbarten Atome, I = Spinquantenzahl)

Die Intensitäten, d.h. die Höhe der Peaks im Spektrum, sind dabei etwa gleich, da die Spineinstellungen annähernd gleich wahrscheinlich sind. Der Abstand zwischen benachbarten Resonanzlinien ist äquidistant, er wird als Kopplungskonstante J_{AX} bezeichnet und in Hertz angegeben. Diese ist im Gegensatz zur chemischen Verschiebung von der Stärke des statischen Magnetfeldes unabhängig.

Am Beispiel des im menschlichen Organismus beinahe ubiquitär vorkommenden ATP lässt sich die Spin-Spin-Kopplung sehr gut verdeutlichen. Da sich die drei Phosphoratome (P_{α} , P_{β} , P_{γ}) in unterschiedlicher chemischer Umgebung befinden (Bindung an Adenosin, an zwei bzw. an ein anderes Phosphoratom), liefern sie drei verschiedene Resonanzen. Die P_{β} -Resonanz (n=2) spaltet sich in drei, die anderen beiden Resonanzen (n=1) in zwei Resonanzlinien auf ($I^{31P} = 1/2$, vgl. Tabelle 1.1). Dabei ergibt sich für die beiden Anteile des α - und des γ -Peaks etwa die gleiche Amplitude. Der β -Peak spaltet sich in zwei äußere Anteile und einen mittleren, der doppelt so hoch ist.

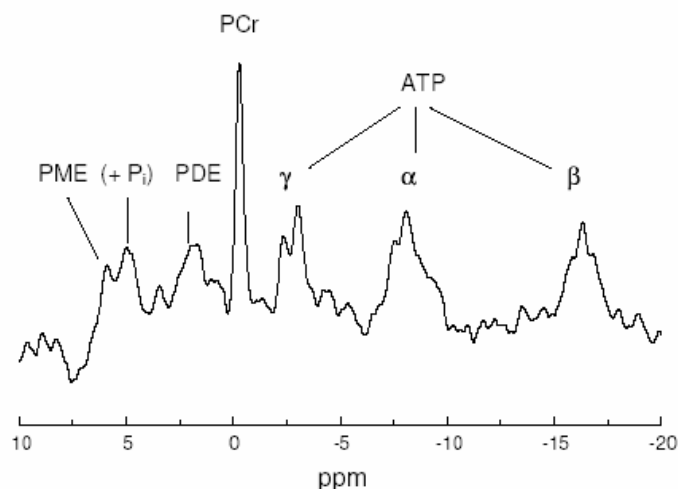


Abbildung 1.4: ^{31}P -Spektrum des Myokards eines gesunden Probanden, 3D-CSI

■ In-vivo-³¹P-Magnetresonanzspektroskopie

Die ³¹P-MR-Spektroskopie stellt eine nicht-invasive Methode dar, Biomoleküle im lebenden Gewebe nachzuweisen und ermöglicht Aussagen zu:

- Metabolitenkonzentrationen
- intra-, eventuell auch extrazellulären pH-Werten
- Konzentration freier Magnesiumionen
- intra- und extrazellulärem Volumen
- *turnover-Raten (magnetization transfer)*

Im ³¹P-Spektrum des menschlichen Herzens lassen sich folgende Metaboliten darstellen:

| Metabolit | Lokalisation innerhalb des Spektrums (ppm) | Bedeutung |
|-----------|--|---|
| PME | 6,9-7,6 | Glykolyse, Zellmembransynthese, Blutkontamination |
| 2,3 DPG | 5,4/6,3 | Erythrozyten, Blutkontamination |
| Pi | 3,7 | pH-Wert, Blutkontamination |
| PDE | 2,5 | Membranlipide, Membranabbauprodukte |
| PCr | 0 | Speicher für energiereiche Phosphatgruppen |
| γ-ATP | -2,7 | Träger chemischer Energie in der Zelle |
| α-ATP | -7,8 | Träger chemischer Energie in der Zelle |
| β-ATP | -16,3 | Träger chemischer Energie in der Zelle |

Tabelle 1.2

Für diese Arbeit sind im Wesentlichen die Peaks von PCr und γ-ATP von Interesse, da sie Rückschlüsse auf den Energiemetabolismus des Herzmuskels zulassen. So kann das PCr/γATP-ratio als Index für den Energiehaushalt des Herzens herangezogen werden und korreliert sowohl mit der NYHA-Klassifikation als auch mit den Indices für systolische sowie diastolische Funktion [1, 19-21]. Die Peaks von PME, 2,3 DPG und Pi geben Aufschluss über eine mögliche Blutkontamination des untersuchten Zielvolumens.

■ Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis

Um die Qualität eines MR-Spektrums einschätzen zu können, wird das Signal-zu-Rausch-Verhältnis S/R (signal to noise ratio, SNR) herangezogen. Die ungeordnete thermische Bewegung der Moleküle verursacht eine Überlagerung des empfangenen Signals durch Rauschen. Da der Signalabfall des FID exponentiell verläuft, erhält man am Anfang ein gutes SNR, am Ende überwiegt das Rauschen. Aus diesem Grund wird der Anfang des FID mittels Exponentialmultiplikation stärker gewichtet und damit das Rauschen minimiert. Folge der Exponentialmultiplikation ist allerdings eine Linienverbreiterung und dadurch schlechtere Auflösung im Zielvolumen [22].

Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis hängt von folgenden Faktoren ab:[23]

- der Homogenität des Magnetfeldes
- dem Abstand der Oberflächenspule vom untersuchten Gewebe
- der Größe des Messvolumens
- der Konzentration der Phosphoratome im Messvolumen
- dem Grad der partiellen Sättigung (das SNR erreicht ein Maximum für $1,2-1,3 \times T_2^*$, eine weitere Reduzierung von Repetitions- und Akquisitionszeit führt zu niedrigerer Sensitivität) [24]
- der Anzahl der gemittelten Einzelmessungen ($S/R \sim \sqrt{n}$)
- Bewegungsartefakten.

Eine Verbesserung des SNR ist durch Beeinflussung der o.g. Faktoren zu erreichen. So muss bei halber Größe des Messvolumens und damit halber Konzentration der Metaboliten im Messvolumen, die Akquisitionszeit versechzehnfacht werden, um ein vergleichbares SNR zu erhalten. Verdoppelt man die Akquisitionszeit erhöht sich das SNR lediglich um den Faktor $\sqrt{2}$.

Als weitere Möglichkeit zur Verbesserung des SNR werden mehrere FIDs gemittelt und dadurch das Signal verstärkt.

■ Die Kern-Overhauser-Verstärkung (NOE)

Da Wasserstoff das am häufigsten vorkommende Element im menschlichen Organismus ist, wird ihm für die MRS die relative Empfindlichkeit 1 zugeordnet.

Im Verhältnis dazu besitzt ^{31}P die relative Empfindlichkeit 0,06, wodurch der räumlichen Auflösung und Größe des Messvolumens Grenzen gesetzt sind. Das Problem der geringen Empfindlichkeit der ^{31}P -Spektroskopie kann durch die Nutzung des nuclear Overhauser effects (*NOE, Kern-Overhauser-Effekt*) verbessert werden [25, 26]. Der NOE beruht auf der magnetischen Wechselwirkung zwischen 2 Dipolen, da die Kernspin- und Elektronenspinsysteme nicht völlig unabhängig voneinander sind [27]. Die Anregung der Wasserstoffatome mittels eines HF-Pulses bewirkt eine Gleichgewichtsstörung. Durch die Sättigung der Wasserstoffatome wird ihre Magnetisierung auf die benachbarten Atome übertragen. Nach einigen Sekunden hat die vermehrte Relaxation und nun stärkere Besetzung des Grundzustandes der ^{31}P -Atome zur Folge, dass mehr Phosphoratome im thermischen Gleichgewicht angeregt werden können. Der NOE kann am Herzen eine Signalintensitätszunahme für PCr bis zu 60% [28] und für Adenosintriphosphat von 40% bewirken [25]. Die Anregung der Phosphoratome ist davon unabhängig. Somit kann durch den NOE in der ^{31}P -Spektroskopie die geringe Empfindlichkeit der Phosphoratome erhöht bzw. die Signalintensität verstärkt werden.

1.4 Lokalisierte Magnetresonanzspektroskopie

1.4.1 Grundlagen der Ortskodierung

Um die MRS in vivo sinnvoll anwenden zu können, muss dem gemessenen Signal eine Ortsinformation hinzugefügt werden. Heutige Kernspintomographen sind deswegen mit so genannten Gradientenspulen, die entlang der drei Raumrichtungen ausgerichtet sind, ausgestattet. Diese ermöglichen eine Überlagerung des Hauptmagnetfeldes B_0 und damit eine ortsabhängige Änderung der Larmorfrequenz. Bei der Detektion des Signals lassen sich somit auch räumliche Informationen erfassen.

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 anderer anatomischer 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 Rahmen dieser Arbeit allerdings nicht zur Anwendung kamen und deswegen hier nur aufgelistet sind:

- Depth Resolved Surface Coil Spectroscopy (DRESS) (Kimmich 1987)
- Stimulated Echo Acquisition Mode (STEAM) (Frahm 1987)
- Volume Selective Multipulse Spin-Echo Spectroscopy (VOSY) (Kimmich 1987)
- Point Resolved Spectroscopy (PRESS) (Gordon 1984)
- Image Selected In-Vivo Spectroscopy (ISIS) (Ordidge 1987)

1.4.4 Mehrvolumentechniken

Bei den Mehrvolumentechniken werden über Gradientenselektionsverfahren mehrere Zielvolumina innerhalb einer Messung akquiriert. Dabei entspricht das später ausgewertete Messvolumen (Voxel) nur einer Teilmenge des ursprünglich erfassten Gesamtvolumens. Dadurch lässt sich in der Nachbearbeitung das Voxel entlang der drei Phasenkodierrichtungen genau positionieren. Realisiert wird dieses Verfahren durch Multiplikation der FIDs mit Phasenfaktoren.

1.4.4.1 Chemical Shift Imaging (CSI)

Beim klassischen CSI-Experiment erhält das Signal durch Einschalten von Feldgradienten (zwischen Anregung und Detektion) eine Ortsabhängigkeit. Die Phase der detektierten Signale ändert sich dabei linear mit den Raumrichtungen der Feldgradienten. Werden nun mehrere Einzelexperimente mit sukzessiv variierender Gradientenstärke durchgeführt, kann durch nachfolgende Fouriertransformationen das Signal orts aufgelöst dargestellt werden.

Das CSI lässt sich entsprechend den drei Phasenkodierrichtungen als 1D-, 2D- und 3D-CSI durchführen, wobei für jede Phasenkodierrichtung (x, y, z) eine Fouriertransformation (FT) zur Ermittlung der Ortsinformation nötig ist. Zudem wird die Frequenzdomäne ebenfalls über eine FT aufgelöst. Somit werden für ein 3D-CSI vier FTs benötigt.

Die einzelnen Phasenkodierschritte werden in eine Datenmatrix geschrieben, die sich aus dem Produkt der Anzahl der Phasenkodierschritte pro Raumrichtung ergibt. Im Fall eines 3D-CSI mit acht Phasenkodierschritten in jede Raumrichtung resultiert hieraus eine Datenmatrix mit $8 \times 8 \times 8 = 512$ Datenpunkten. Dabei entspricht jeder Datenpunkt einer Anregung. Bei einer herzschlaggetriggerten Messung mit einer Pulsfrequenz von 70/min ergibt sich bei einer Matrix mit 512 Datenpunkten eine Messzeit von ca. 7,5 min. Um das SNR zu optimieren wird die Datenmatrix mehrfach akquiriert und die Werte gemittelt. Dies bedingt eine reale Messzeit bei Patientenuntersuchungen von 25-30 Minuten. Um die Messzeit zu verkürzen kommen auch andere Sequenzen, wie z.B. SPLASH, U-FLARE oder EPSM zur Anwendung. Allerdings ist bezüglich der Sensitivität das klassische CSI weiterhin der Goldstandard [24, 29].

1.4.4.2 Acquisition Weighted Chemical Shift Imaging (AW-CSI)

Die regionale Auflösung ist bei Verwendung von Oberflächenspulen gerade im Bereich spulenferner Messvolumina stark limitiert. So ist das SNR für PCr bei der Beurteilung z. B. der Hinterwand des menschlichen Herzens mittels CSI mit 3,8 als nicht zufriedenstellend anzusehen. Um diesem Problem entgegenzuwirken, wird Acquisition Weighted Chemical Shift Imaging (AW-CSI)

eingesetzt. Das Prinzip des AW-CSI ist es, dass nicht alle Punkte des k -Raumes gleich oft ausgelesen werden, sondern die Datenakquisition in der Mitte des k -Raumes mehrfach wiederholt wird. Die äußeren Punkte des k -Raumes werden nur einfach durchlaufen. Dadurch wird das Signal aus der Mitte stärker betont als die äußeren Bereiche und ein besseres SNR (z.B. Hinterwand / PCr: mit AW-CSI: 5,2, mit CSI: 3,8) erreicht [30].

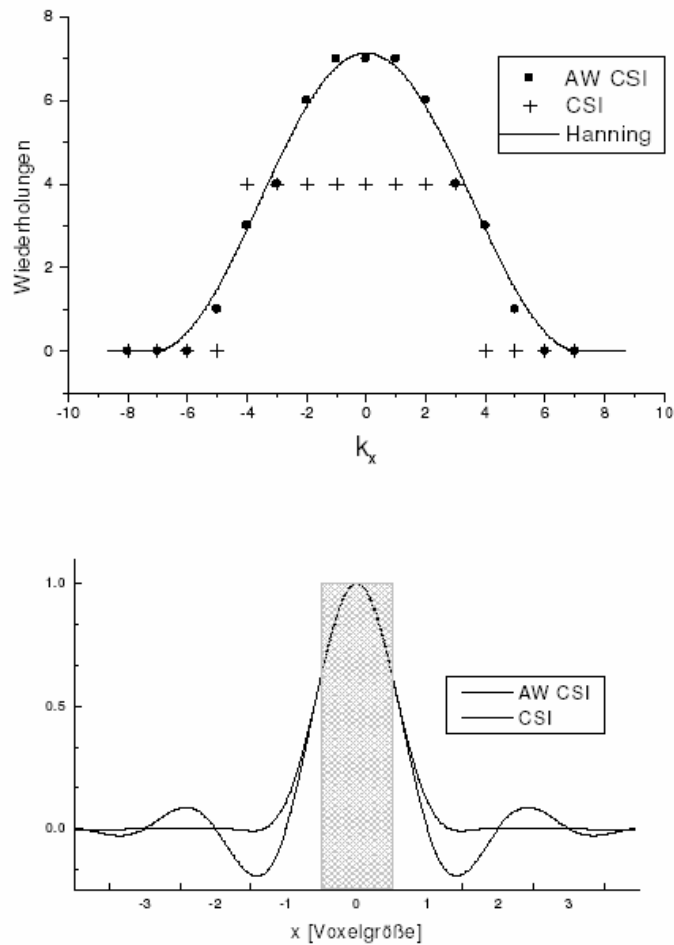


Abbildung 1.5: Die Anzahl der Wiederholungen der Punkte im k -Raum ist für die verwendete AW-CSI- und CSI-Sequenz dargestellt. Die verwendete Wichtungsfunktion stimmt mit der theoretischen Hanning-Funktion sehr gut überein. Somit können die auf beiden Seiten der SRF (spatial response function, SRF = Räumliche Antwortfunktion) liegenden Schwingungen fast vollständig beseitigt werden, was eine deutlich geringere Kontamination gegenüber der ungewichteten Sequenz zur Folge hat. Innerhalb des nominellen Voxels der CSI-Sequenz stimmen die SRFs sehr gut überein; modifiziert nach [31]

1.5 Zellbiochemische Grundlagen

Zur Aufrechterhaltung des Lebens einer Zelle werden energiereiche chemische Verbindungen benötigt, die aus der Nahrung über den Citrat-Zyklus (im Cytosol), die Atmungskette (in den Mitochondrien) und die oxidative Phosphorylierung (in den Mitochondrien) in das Adenosintriphosphat ATP eingebaut werden. ATP dient im menschlichen Organismus als ubiquitär vorkommender Energieträger und setzt durch hydrolytische Spaltung nach der Formel $\text{H}_2\text{O} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{ADP} + \text{P}_i + \text{H}^+$ seine Energie wieder frei. In der Muskulatur ist allerdings der ATP-Vorrat so begrenzt, dass er z.B. bei einem 100-Meter-Läufer nur für ca. 2 Sekunden zur Deckung des Energiebedarfs ausreichen würde. Zur schnellen Überbrückung der Energieversorgung ist deshalb im Muskelgewebe (Skelett- und Herzmuskulatur) ein Reservephosphat, das Phosphokreatin PCr, vorhanden, welches ATP kontinuierlich regenerieren kann.



Kreatinkinase-reaktion

Das Gleichgewicht der Kreatinkinase-reaktion liegt bei dem leicht sauren pH der Muskelzelle ganz auf der Seite der ATP-Bildung, wodurch ein konstanter ATP-Spiegel gewährleistet wird. Dies erfolgt sowohl bei Sauerstoffmangel als auch bei Arbeit auf Kosten der Phosphokreatinspeicher.

In der Erholungsphase wird das Kreatin durch eine mitochondriale Kreatinkinase zu Phosphokreatin rephosphoryliert [32, 33].

1.6 Physiologie und Energiestoffwechsel des Herzens

Das Herz fungiert im vaskulären System als Druck- und Ansaugpumpe und transportiert im Ruhezustand mit 60 bis 80 Schlägen pro Minute etwa 3 bis 5 Liter Blut durch den großen und den kleinen Kreislauf. Dabei pumpt der Herzmuskel pro Tag mit ca. 100.000 Schlägen ca. 10 Tonnen Blut durch den gesamten Körperkreislauf und verbraucht hierfür ca. 6 kg ATP (ungefähr dem

20 – 30-fachen Eigengewicht entsprechend) [1]. Der 350 – 500g schwere Hohlmuskel durchläuft pro Herzschlag eine Kontraktionsphase, die Systole, und eine Erschlaffungsphase, die Diastole. Um die Herzfrequenz zu variieren, ist das Herz in der Lage die Diastole zu verkürzen oder zu verlängern. Die Systole bleibt meist konstant.

Die Herzwand besteht überwiegend aus Myokard und nur zu einem geringen Teil aus erregungsbildenden und erregungsleitenden Zellen.

Der Energieumsatz des Herzmuskels wird hauptsächlich durch die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien gewährleistet. Dabei werden als Substrate Triglyceride (50-60 %), Glucose (30%) und Laktat (20%) verstoffwechselt. Die verschiedenen Stoffwechselwege (β -Oxidation, Glycolyse, Laktatdehydrogenase) passen sich an das jeweilige Substratangebot und die Sauerstoffversorgung an.

Bei ausgeglichener Stoffwechsellage und normalem Sauerstoffangebot besteht ein Gleichgewichtszustand zwischen ATP-verbrauchenden Reaktionen (Kontraktion, Strukturhaltung, Ionengradienten) und der ATP-Resynthese durch die Kreatinkinase-Reaktion [32-34]. Die Konzentrationen von ATP und PCr werden im gesunden Herzmuskel auch bei wechselnden Anforderungen weitgehend konstant gehalten [35-37]. Hierbei kommt der in 1.5 erwähnten Kreatinkinase-Reaktion eine bedeutende Rolle zu. Für Patienten mit hypertropher oder dilatativer Kardiomyopathie wurde entsprechend eine Störung des Energiestoffwechsels als Kombination aus Verminderung des Gesamtkreatin-pools und erhöhtem ATP-turn-over mit erhöhten ADP-Spiegeln nachgewiesen [38]. Bei Leistungssportlern hingegen mit nachgewiesener linksventrikulärer Hypertrophie, als Ausdruck einer physiologischen Anpassungsreaktion, konnte eine derartige pathologische Veränderung des Herzmetabolismus nicht detektiert werden [39].

1.7 Pathogenese und Pathophysiologie des Myokardinfarktes

Ursache des Myokardinfarktes ist fast immer der akute Verschluss einer Koronararterie. Gelegentlich kann eine subtotale Stenose mit anhaltender kritischer Herabsetzung des poststenotischen Koronarflusses zum Infarkt

führen. In über 90 % der Fälle liegt dem Koronararterienverschluss eine höhergradige Stenose mit Ausbildung einer Thrombose zugrunde, die durch Ruptur eines atheromatösen Plaques verursacht wird [40]. Durch den Verschluss bildet sich im postthrombotischen Myokard ein ischämisches Areal aus, das sich bei ausbleibender Reperfusion nach vier Stunden zu einer Infarkt Narbe ausbildet.

Da im ischämischen Myokard der O^2 -Partialdruck erniedrigt ist, kann ATP nicht mehr über die oxidative Phosphorylierung synthetisiert werden. Daher wird die Glykolyse gesteigert, was aber nur kurzfristig zum Ausgleich des Energiedefizits führt. Um weiterhin die ATP-Konzentration aufrecht zu erhalten, kommt es zur Steigerung der ATP-Resynthese über die Kreatinkinase-Reaktion, wodurch die Phosphokreatinspeicher reduziert werden und der Gehalt an anorganischem Phosphat steigt [41]. Nach dem vollständigen Verbrauch der PCr-Speicher sinkt dann auch der ATP-Spiegel [42, 43]. Somit kann das Verhältnis aus PCr zu ATP als Index für den Energiestatus des Herzens, und damit die Vitalität, herangezogen werden [44]. Ebenso zeigte sich bei Patienten mit diabetischer Kardiomyopathie ohne KHK oder linksventrikuläre Hypertrophie ein reduziertes PCr/ATP-Ratio als Ausdruck für einen pathologischen Energiemetabolismus bei asymptomatischen Typ-2-Diabetikern [45, 46].

Nach dem Ischämieereignis kommt es zu geometrischen Umbauvorgängen (Remodeling) sowohl der minderperfundierten Areale als auch des intakten Restmyokards [6], was zur Herzinsuffizienz führen kann. Das Remodeling lässt sich in eine morphologische, funktionelle und eine energetische Komponente unterteilen [47, 48]. In Bezug auf das energetische Remodeling konnte mittels ^{31}P -MRS in klinischen Studien ein veränderter postinfarkteller myokardialer Metabolismus nachgewiesen werden [10].

Die Folgen des Myokardinfarktes reichen von Rhythmusstörungen über akutes Linksherzversagen bis hin zur chronischen linksventrikulären Herzinsuffizienz.

1.8 Zielsetzung

Diese Arbeit soll zum einen das bereits etablierte SLOOP-Verfahren validieren und zum anderen die AW-CSI zur Quantifizierung des Energiemetabolismus bei Patienten mit transmuraalem Hinterwandinfarkt etablieren.

Daher setzt diese Arbeit folgende Schwerpunkte:

1. Ermittlung der Intraobserver-, Interobserver-, und Interstudy-Variabilität bei der Segmentation und weiteren Bearbeitung im SLOOP-Verfahren.
2. Optimierung der Segmentation im Hinblick auf die Anwendung in der klinischen Praxis: eine Schichtreduktion sollte zu einer Verkürzung der Nachbearbeitungszeit führen.
3. Anwendung der AW-CSI bei Patienten mit Hinterwandinfarkt zum Nachweis des gestörten Energiemetabolismus im Infarktareal.

2. Material und Methoden

2.1 Technische Eigenschaften der Untersuchungsgeräte

2.1.1 MR-Tomograph

Alle Untersuchungen wurden an einem kommerziellen 1,5 T Ganzkörper-MR-Gerät der Marke Siemens Magnetom Vision (*Siemens Medizintechnik, Erlangen*) am Institut für Röntgendiagnostik durchgeführt. Das Betriebssystem SunOS 4.1.4 und die Anwendersoftware waren auf einer Sun Sparc20 Station (*Sun Microsystem, Grasbrunn*) installiert. Das Sende- und Empfangssystem eignete sich sowohl für Protonen- als auch für Phosphormessungen. Bei der Feldstärke von 1,5 T ergaben sich eine Phosphorresonanzfrequenz von 25,75 MHz und eine Protonenresonanzfrequenz von 63,62 MHz.

2.1.2 Spulensystem

Die für alle durchgeführten ^{31}P -Messungen verwendete Oberflächenspule, eine $^{31}\text{P}/^1\text{H}$ -MRS-Spule für Herz und Leber (*Siemens Medizintechnik, Erlangen*), diente sowohl zum Senden als auch zum Empfangen. Dieses Spulensystem besteht aus einer großen äußeren Spule und einem inneren Quadratur-Spulenpaar. Die große Spule mit einer Kantenlänge von 27,5 cm diente zur Anregung bei Protonen- und Phosphorfrequenz sowie zum Empfang des Protonensignals. Die innen gelegene Spule (*Kantenlänge 12 cm*), zusammengesetzt aus einer Schmetterlings-Spule und einer Ringspule, nahm das empfangene Phosphorsignal auf. Durch diesen Aufbau war es möglich, das Rauschen gering zu halten, allerdings waren die posterioren Bereiche des Herzens schwer zu detektieren.

Zur Bestimmung der Spulenposition wurden in die Verkleidung der Spule silikongefüllte Kunststoffschläuche in Form eines Rechtecks eingebaut. So war es möglich, durch ein transversales und ein sagittales MR-Bild die exakte Position und Lage der Spule zum Probanden bzw. Patienten zu bestimmen. Ein externes Referenzröhrchen gefüllt mit Phenylphosphorsäure (*20 ml Ethanol mit 3,4 mol/l PPA*) befand sich unterhalb des Spulensystems und wurde bei jeder

^{31}P -Untersuchung mitgemessen. Das Resonanzsignal dieser Lösung lag bei einer chemischen Verschiebung von ca. +20 ppm und damit nicht im ^{31}P -Spektrum (+10 bis -20 ppm) des Herzens oder des Skelettmuskels.

2.2 Untersuchungsprotokolle

2.2.1 ^{31}P -Messung am Herz

Bei allen Probanden und Patienten wurde für die ^{31}P -Messung ein 3-Punkt-Standard-EKG am Rücken abgeleitet. Um der Lage des menschlichen Herzens möglichst nahe zu kommen und somit die Signalausbeute zu erhöhen, wurde die Oberflächenspule asymmetrisch, nach links aus der Mittellinie verschoben, platziert. Die Patienten/Probanden wurden auf dem Untersuchungstisch in eine standardisierte Bauchlage mit angewinkelten Armen gebracht. Diese Bauchlage erwies sich als sehr günstig, da so die atembedingten Thoraxbewegungen minimiert werden konnten.

2.2.1.1 Probanden

Die korrekte Lagerung der Probanden auf der Spule wurde mit Hilfe von 7 MR-Übersichtsbildern (3 transversale, 2 sagittale, 2 frontale Scout-Images) überprüft und bei Bedarf korrigiert. Die Positionierungsmarken der Spule konnten auf den Scout-Images erfasst werden, welche für die genaue Bestimmung der Spulenposition in der späteren SLOOP-Auswertung benötigt wurden. Als nächstes wurde die kurze Herzachse eingestellt. Dafür wurden zuerst der Vierkammerblick über ein neues Bild auf der transversalen Ebene und eine parallele Schichtwahl zur langen Herzachse (*linksventrikulärer Zweikammerblick*) ermittelt. Auf dieser Ebene wurde nun die kurze Herzachse durch eine parallele Schichtauswahl entlang der Klappenebene positioniert.

Nach einer Kontrolle des erhaltenen Bildes (*kreisförmiger kurzer Achsenblick*) wurde die Messung anhand einer Folge von 48 Bildern in Kurzachsenposition aufgenommen. Danach wurden zwei senkrecht zur kurzen Herzachse aufgenommene Längsachsenbildsätze (18-24 Bilder) gemessen. Die Homogenisierung des B_0 -Feldes des MR-Tomographen wurde mit einem

phasensensitiven Map-Shim-Programm durchgeführt, wobei eine Linienbreite von $< 100\text{Hz}$ (*FWHM = full width half maximum*) immer erreicht werden konnte. Jetzt wurde die Sende- und Empfangsspule auf den ^{31}P -Kern umgestellt und die erste Flipwinkelstudie aufgenommen. Nach dem Starten des CSI-Protokolls und der Übernahme der genauen Schichtorientierung der zuvor aufgenommenen anatomischen Kurzachsenbilder wurde anschließend mit der Akquirierung des CSI-Datensatzes begonnen; die Untersuchungszeit, abhängig von der Herzfrequenz, betrug im Mittel zwischen 25 und 30 Minuten. Bei allen Probanden wurde NOE verwendet. Zuletzt wurden die Aufnahmen der kurzen Herzachse wiederholt, indem die Oberflächenspule auf ^1H -Frequenz umgeschaltet wurde. Auf diese Weise konnte eine Positionsänderung der Probanden ausgeschlossen werden.

2.2.1.2 Patienten

Für die Patientenmessung wurde zunächst die normale CSI-Sequenz und anschließend ohne Positionswechsel und mit sonst identischen Aufnahmeparametern die AW-CSI-Sequenz verwendet. Bei allen Patienten wurde NOE verwendet. In diesem Fall betrug die Untersuchungszeit für die Patienten je nach Herzfrequenz etwa 45-60 Minuten.

2.3 Verwendete Sequenzen und Aufnahmetechniken

2.3.1 Bildgebung

Um die globale und regionale linksventrikuläre Funktion (LV) der Patienten mit Hinterwandinfarkt zu beurteilen, wurde Cine MRI eingesetzt. Die Patienten wurden dabei zunächst in Rückenlage mit einer phased-array Körperspule abgebildet. Die Herzfunktion wurde mit Standardtechniken [49] ermittelt. Wir führten Cine MRI in der kurzen und langen Herzachse durch, indem wir eine segmentierte zweidimensionale Gradientenecho-Sequenz mit den Einstellungen aus Tabelle 2.1 verwendeten.

| | | | |
|---------------|---------------------------|--------------------------|------------------------|
| Matrix | 126 x 256 | Schichtdicke | 8 mm ohne Schichtlücke |
| FOV | 240 x 320 mm ² | Flipwinkel | 30° |
| TE | 4,8 msec | Zeitl. Auflösung* | 40 – 50 msec |
| TR | 9,9 msec | Trigger | EKG |

Tabelle 2.1

* aufgrund von Echosharing

Die linksventrikuläre Funktion wurde mit der implementierten ARGUS-Software analysiert (Version VB31B; Siemens, Erlangen, Deutschland).

Die Größe und Ausdehnung des Myokardinfarkts wurden mittels Late Enhancement beurteilt (LE). Hierzu wurde 10-15 Minuten nach Injektion von 0,2 mmol/kg Gd-DTPA (Magnevist, Schering, Deutschland) eine inversion recovery 2D Turbo-Gradienten-Echo-Sequenz mit den Einstellungen aus Tabelle 2.2 gestartet.

| | | | |
|---------------|---------------------------|---------------------|------------------------|
| Matrix | 165 x 256 | Schichtdicke | 8 mm ohne Schichtlücke |
| FOV | 240 x 320 mm ² | Flipwinkel | 25° |
| TE | 3,4 msec | Trigger | EKG |
| TR | 7,5 msec | | |

Tabelle 2.2

Die Inversionszeit wurde einzeln ermittelt [50].

2.3.2 Spektroskopie

MRS wurde mittels einer akquisitionsgewichteten 3D-CSI-Sequenz durchgeführt. Zunächst wurde eine zweidimensionale Gradientenechosequenz gestartet, durch die ¹H-Bilder entlang von drei orthogonalen Achsen (Zwei- und Vierkammer-Langachse und eine Kurzachse in doppelt gewinkelter Orientierung) ermittelt werden konnten.

Zur Homogenisierung des B₀-Feldes des MR-Tomographen wurde ein phasensensitives Map-Shim-Programm durchgeführt, wobei eine Linienbreite von < 80 Hz (*FWHM = full width half maximum*) eines unlokalisierten ¹H-

Spektrums bei allen Patienten erreicht werden konnte. Danach wurde eine unlokalisierte ^{31}P -free-induction-decay-Sequenz (FID) mit der Resonanzfrequenz von Phenylphosphorsäure (PPA) mit 10 verschiedenen Hochfrequenzimpulsamplituden (RF) durchgeführt, um den Flipwinkel an der Referenzposition zu ermitteln. Anschließend wurde eine akquisitionsgewichtete ^{31}P -3D-CSI-Sequenz gestartet [30]. Es wurde eine Hanning-Funktion angewendet, die zu sieben Wiederholungen in der Mitte des k-Raumes und null Wiederholungen am Rand führte. Im Vergleich zum ungewichteten 8x8x8 CSI wurden nun 11 Phasenkodierpunkte pro k-Raumrichtung in der gewichteten Sequenz ($11 \times 11 \times 11$ AW-CSI) verwendet, wobei der mittlere k-Raumpunkt siebenmal aufgemessen wurde. Die Anzahl der Mittelungen wurde gerundet, weil für die Mittelungen nur ganzzahlige Werte möglich sind. Der akquisitionsgewichtete CSI-Datensatz bestand aus 2033 Anregungen. Das field of view (FOV) betrug 200 x 200 x 320 Millimeter und war entlang der kurzen Herzachse des linken Ventrikels orientiert. Insgesamt wurden 512 spektrale Datenpunkte innerhalb von 256 msec akquiriert. Durch eine Triggerverzögerung wurde der ^{31}P -RF-Impuls 407 Millisekunden nach der R-Welle des EKGs eingestrahlt. Um die SNRs der Spektren zu erhöhen, verwendeten wir die Kern-Overhauser-Verstärkung (NOE; 3 NOE-Pulse pro Herzschlag bei der Protonenfrequenz von ^1H). Die Untersuchungszeit betrug abhängig vom Puls des Patienten zwischen 45 und 60 Minuten.

AW-CSI Sequenzparameter

| | | | |
|------------|--------------------|----------------------|--------|
| FOV | 200 x 200 x 320 mm | Trigger-Delay | 407 ms |
| TR | 1 R-R-Intervall | Mittelungen | 0-7 |

Tabelle 2.3: AW-CSI Sequenzparameter

2.4 Auswertung der Daten

Die Auswertung der Daten mittels AMARES und SLOOP-Verfahren erfolgte auf einer separaten SUN Sparc Station. Die aufgenommenen Rohdaten wurden per ftp (*file transport protocol*) auf den Auswertungscomputer übertragen. Zur Bestimmung der Stoffwechsellage im Myokard wurde neben den

Absolutkonzentrationen von PCr und ATP auch das Konzentrationsverhältnis zwischen PCr und ATP herangezogen. Dazu wurde für die Auswertung des ATPs das γ -ATP verwendet. Das α -ATP wurde nicht in das Verhältnis mit einbezogen, da dessen Linien von der NAD-Resonanz überlagert werden. Die Überschneidungen von γ -ATP und α -ATP mit dem freien ADP wurden wegen der geringen Konzentration vernachlässigt. Die bessere Auflösung der ^{31}P -Spektren mit dem Verfahren SLOOP erlaubte eine bessere Bestimmung von β -ATP. Deshalb wurde hier auch das sog. mATP (*Mittelwert von γ -ATP und β -ATP*) bestimmt.

2.5 Auswerteverfahren

2.5.1 Vorbereitung der Daten

Für die Auswertung der Daten mit dem konventionellen Verfahren AMARES musste zunächst die genaue Voxelposition in den Protonenbildern bestimmt und anschließend fouriertransformiert werden. Um die Voxelpositionierung zu standardisieren, wurde das Myokard des linken Ventrikels in die vier Abschnitte Septum (*SE*), Vorderwand (*VW*), Seitenwand (*SW*) und Hinterwand (*HW*) unterteilt. Die Voxel mit einem Volumen von 25 cm^3 wurden immer in die Mitte des jeweiligen Herzabschnittes gelegt. Dazu wurden geeignete Basisbilder der drei Herzachsen gesucht und die Voxelposition mit Hilfe eines dreidimensionalen Gitters festgelegt. Um die Voxelposition an die Anatomie des Herzens möglichst genau anzupassen, konnte die Lage der Voxel noch in 2,5 mm-Schritten korrigiert (*grid-shift*) werden. Die Positionen der Voxel wurden notiert, um eine Wiederholung der Datenauswertung durchführen zu können.

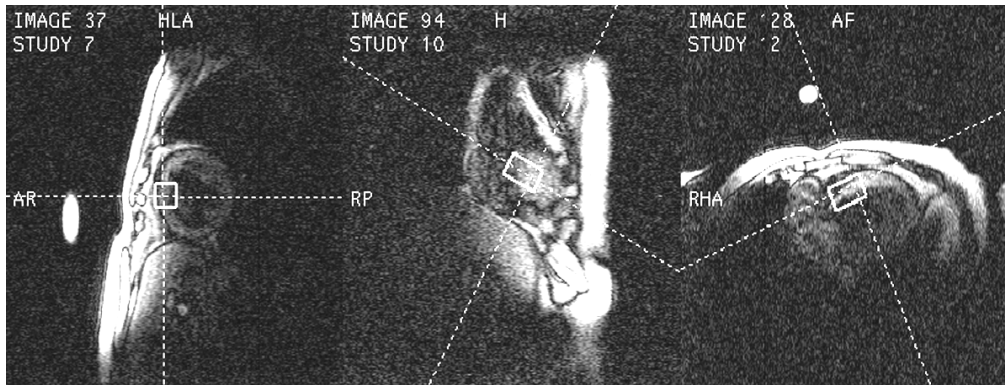


Abbildung 2.1: Voxelpositionierung in den drei Herzachsenbildern (bright- / dark-blood)

Diesem Arbeitsschritt der Voxelpositionierung schloss sich die Fourier-Transformation an. Der aufgenommene Datensatz bestand aus drei örtlichen Kodierungen und einer spektralen Kodierung. Mittels dreier Fourier-Transformationen, die die örtlichen Kodierungen auflösten, wurde ein lokalisiertes FID des Datensatzes gewonnen. Für die AMARES-Auswertung wurde dieses frequenzkodierte FID als ASCII-Text-file abgespeichert.

2.5.2 Semiquantitative Auswertung mit „AMARES“

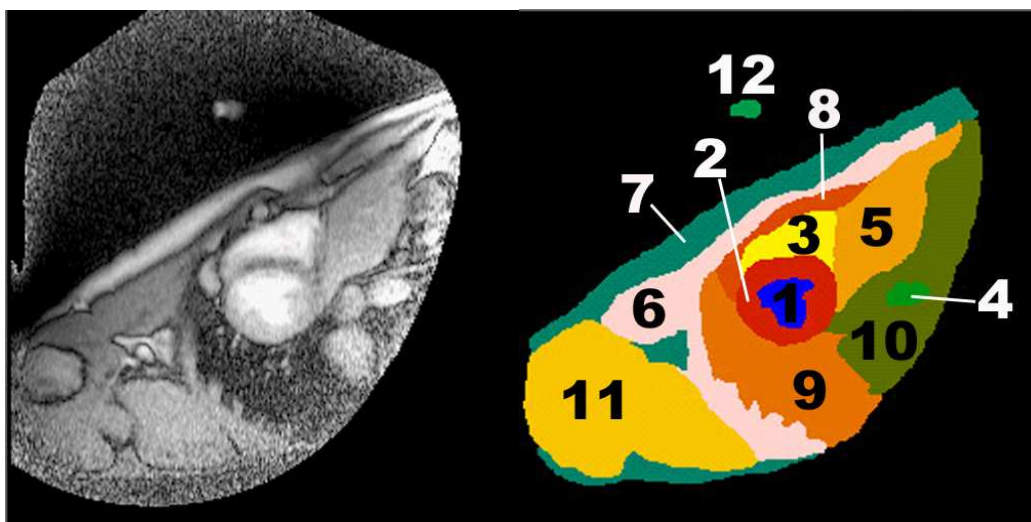
Für die Auswertung wurde das im MRUI-Paket [51] enthaltene Programm AMARES [52] verwendet. Dazu musste das bereits fouriertransformierte, abgespeicherte txt-file Spektrum in ein anderes Format umgewandelt werden, so dass es von AMARES gelesen werden konnte. In dem Programm MATLAB [53] wurde die graphische Oberfläche MRUI aufgerufen und der Fitroutine ein standardisiertes Vorwissen (*prior knowledge*) vorgegeben. Die Information, die diesem Vorwissen zu Grunde lag, war die in etwa zu erwartende Position der jeweiligen Peaks und Multiplettaufspaltung. So wurden in das Programm die standardisierten Werte für die Amplitudenverhältnisse (γ -ATP 1:1 und β -ATP 1:2:1) und die Halbwertsbreite, 16 Hz für γ -ATP und β -ATP, eingetragen. In der AMARES-Fit-Routine wurde ein Fitalgorithmus verwendet, der eine Anpassung des Fit an das FID in der Zeitdomäne erlaubte. Abschließend wurde nun die AMARES-Fit-Routine gestartet und nach etwa 40 s das Spektrum mit dem Fit und dem Residuum auf dem Bildschirm ausgegeben.

2.5.3 Quantitative Auswertung mit „SLOOP“

Zur Absolutquantifizierung der Phosphormetaboliten eines Probanden oder Patienten mittels SLOOP wurde derselbe gemessene 3D-CSI-Datensatz verwendet wie für die Auswertung mit AMARES. Die zur Bearbeitung und Rekonstruktion der Rohdaten verwendeten Programme wurden unter der graphischen Entwicklungsumgebung IDL (*interactive data language*) [54] geschrieben und ausgeführt.

2.5.3.1 Vorbereitung / Segmentation

Der große Vorteil von SLOOP ist die Möglichkeit der Anpassung der Voxel an die Organgrenzen. Das Einzeichnen (*Segmentation*) erfolgte auf den aufgenommenen dark-blood oder bright-blood ^1H -Bildern. Dabei war die Segmentation auf den bright-blood Bildern durch die kontrastreichere Darstellung der Herzstrukturen leichter. Es wurden die Organe auf einem Bildstapel von ca. 48 Bildern mit der Computermaus umfahren. Um die eingezeichneten Kompartimente zu kontrollieren, konnten verschiedene Anzeigeformate ausgewählt werden. Es wurden 12 Kompartimente eingezeichnet, um die verschiedenen anatomischen Strukturen und den externen Standard festzulegen.



(a)

(b)

Abbildung 2.2:

(a) ^1H -Bild

(b) die entsprechenden Kompartimente für SLOOP

| | | | |
|---|---------------------------------|----|----------------------------|
| 1 | Linksventrikuläres Blutvolumen | 7 | Haut und Fettgewebe |
| 2 | Linksventrikuläres Myokard | 8 | Perikardiales Fett |
| 3 | Rechtsventrikuläres Blutvolumen | 9 | Lunge |
| 4 | Ausflusstrakt und Vorhöfe | 10 | Bauchorgane und Fettgewebe |
| 5 | Leber | 11 | Schultermuskulatur |
| 6 | Rippen und Brustmuskulatur | 12 | Externe Referenz |

Tabelle 2.4: Zuordnung der 12 Kompartimente nach der Segmentation

2.5.3.2 Leitlinien zur Segmentationstechnik

Für die Segmentation wurden einheitliche Leitlinien bezüglich der Definition der verschiedenen anatomischen Strukturen etabliert und von allen Untersuchern in gleicher Weise umgesetzt. Dies beinhaltete eine exakte Charakterisierung der Organ- bzw. Kompartimentgrenzen anhand der jeweiligen anatomischen Gegebenheiten. Es wurden die o.g. 12 Kompartimente auf den bright-blood Bildern in reproduzierbarer Weise segmentiert. Ferner wurden für die Studie zur Optimierung der Segmentation 8 Schichten im Bereich des Herzens (größter Transversaldurchmesser des linken Ventrikels als Ausgangsebene sowie 3 Schichten oberhalb bzw. 4 Schichten unterhalb) und jeweils 4 Schichten ober- und unterhalb des Herzens als Bearbeitungsbereich definiert.

2.5.3.3 SLOOP-Berechnung

Die SLOOP-Berechnung erforderte ebenso ein spezifisches Vorwissen (*prior knowledge*). Zum einen waren die Daten aus der Segmentation, die die räumliche Information enthielten, nötig, zum anderen gingen in das Vorwissen die verschiedenen T1-Werte der jeweiligen Kompartimente, NOE-Effekte, die Empfindlichkeits- und die Sendekarten der Spule mit ein. Auch die Information über den Flipwinkel war für die Rekonstruktion der SLOOP-Spektren erforderlich und wurde dem Programm zugeführt. Dabei wurden für die 10 FIDs des Referenzröhrchens aus den Flipwinkelmessungen die Amplituden automatisch bestimmt. Mit einer weiteren manuellen Anfitung der

Amplitudenwerte wurde ein Flipwinkel in der externen Referenz ermittelt. Dieser Wert ging in die Kalibrierung der B1- Karte ein.

Die durch die SLOOP-Auswertung gewonnenen lokalisierten FIDs der linksventrikulären Herzmuskelmasse für die Metaboliten PCr, γ -ATP, β -ATP wurden im weiteren Ablauf automatisch mit der in Abschnitt 2.5.2 beschriebenen AMARES-Fit-Routine bearbeitet. Die aus der Berechnung der ^{31}P -Spektren erhaltenen Werte für die Signalamplituden wurden mit NOE korrigiert. Zur Berechnung der Absolutkonzentrationen der Metaboliten PCr, γ -ATP und β -ATP wurden die Konzentrationen mit einem unlokalisierten FID verglichen. Aus diesem FID wurde die Signalamplitude der Phosphorphenylsäure bestimmt, mit den Phantom-Vorexperimenten verglichen und die Konzentration der externen Referenz bestimmt.

2.5.4 SNR-Bestimmung

Bei den Spektren der AW-CSI-Patientenstudie mit Hinterwandinfarkten wurden die Signal-zu-Rausch-Verhältnisse bestimmt. Aus der Fülle von Definitionen wurde für die Berechnung des SNR folgende Definition ausgewählt: die Signalamplitude bei einer Resonanzfrequenz durch die Standardabweichung in einem Bereich oder Linie [55]. Mittels eines IDL-Programms wurden die Werte aus dem FID gelesen und nach Gleichung 2.1 berechnet.

$$SNR_1 = \frac{2 \cdot SNR_2 \cdot \frac{1}{\pi \cdot linewidth}}{\sqrt[2]{\frac{BW}{AQ}}}$$

Gleichung 2.1

SNR_2 = Signal($t=0$)/Standardabweichung am Ende des FIDs

$linewidth$ = Linienbreite des jeweiligen Metabolitenpeaks in Hz

BW = Aufnahme-Bandbreite (2000 Hz)

AQ = Aufnahmezeit für ein FID, Zeit die der ADC-Wandler offen ist pro Anregung (0,256 s)

2.5.5 AW-CSI

Die Patienten mit Hinterwandinfarkt wurden mit einer akquisitionsgewichteten CSI-Sequenz untersucht. Das installierte Softwarepaket (Luise; Siemens, Erlangen, Deutschland) wurde verwendet, um die Voxel zu positionieren. Die

Voxel (Voxelgröße = jeweils 25 cm^3) wurden mittig in das Septum (SE), die Vorder- (VW), Seiten- (SW) und die Hinterwand (HW) positioniert. Die Akquisitionsgewichtung führte zur Verbreiterung des Hauptteils der point spread function, aber verringerte deutlich die seitlichen Anteile. Die erweiterten akquisitionsgewichteten Voxel (AW) wurden auf 25 cm^3 festgelegt, damit sie zur Voxelgröße der vorangegangenen CSI-Studie passen [10]. Die gemessenen ^{31}P -Spektren aus beiden Datensätzen wurden für die konventionelle Auswertung mit AMARES berechnet, wobei das Programm AMARES [52] den Fit der Integralwerte (time-domain fitting) bestimmte. Die Phosphokreatin/ATP-Verhältnisse wurden aufgrund der Fläche der Signale von Phosphokreatin und γ -ATP errechnet. Für die Partial sättigung wurde mit dem gemittelten TR jedes Experimentes der tatsächliche Flipwinkel korrigiert und der T1-Wert festgesetzt [56].

2.6 Korrekturfaktoren

Die erhaltenen Ergebnisse aller Auswerteverfahren mussten noch korrigiert werden. Die Korrekturen für ^{31}P -Spektren mit der Fitroutine AMARES wurden manuell mittels einer Excel-Tabelle durchgeführt. Die Sättigungskorrektur für die Absolutquantifizierung war in das SLOOP-Programm implementiert.

2.6.1 NOE

Der NOE-Effekt (s. 1.3) verbessert das Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Dadurch erweist es sich bei der Verwendung des NOE-Effekts als vorteilhaft, dass eine bessere Anfittung der ^{31}P -Spektren erzielt werden kann, auch wenn eine niedrigere Qualität der Spektren erwartet wird z.B. durch Wackelartefakte und kleine Messvolumina. Diese Verstärkung wurde in herkömmlicher 3D-CSI-Technik in Vorstudien erprobt [57]. Die ermittelten Werte der Verstärkungsfaktoren für die einzelnen Phosphormetaboliten stimmten mit den in der Literatur angegebenen Werten überein [19, 58]. Die NOE-Korrektur wurde nach der Auswertung mit dem AMARES-Verfahren in einer Excel-Tabelle nach Gleichung 2.2 berechnet:

$$SA[Metabolit_x]_{NOE-korr} = \frac{SA[Metabolit_x]}{NOE-Verstärkungsfaktor(Metabolit_x)}$$

Gleichung 2.2

SA = Signalamplitude

In der SLOOP-Auswertung wurde die NOE-Korrektur nachträglich in der Tabellenkalkulation der StarOffice Suite (*Sun Microsystems*) durchgeführt.

| Metabolit | AMARES | SLOOP |
|-----------|--------|-------|
| PME | 1,46 | --- |
| PCr | 1,61 | 1,60 |
| γ-ATP | 1,42 | 1,40 |
| β-ATP | 1,32 | 1,30 |

Tabelle 2.5: NOE-Verstärkungsfaktoren der einzelnen Metaboliten für das jeweilige Auswertungsverfahren

2.6.2 Blutkontamination

Die ermittelten Metabolitenpeaks aus den ³¹P-Spektren des Myokards, die mit dem konventionellen Verfahren AMARES ausgewertet wurden, mussten nachträglich noch „blutkorrigiert“ werden, weil die Voxel auch in den blutgefüllten rechten und linken Ventrikel hineinragten. In den gemessenen ³¹P-Spektren kam es zu einer Blutkontamination durch das zusätzliche Blutsignal. Das Verhältnis von PCr/ATP würde durch das Blutsignal verfälscht werden, weil im Blut ATP, aber kein PCr vorkommt.

$$SA[2,3DPG] = \frac{(SA[PME] + SA[P_i])}{2}$$

Gleichung 2.3

SA = Signalamplitude

Eine Blutkorrektur war bei den SLOOP-Spektren nicht notwendig, da die Blutkontamination wesentlich geringer war als bei den konventionellen Auswerteverfahren.

2.6.3 Sättigungskorrektur

Die berechneten Signalamplituden aus beiden Auswerteverfahren wurden durch unterschiedliche Sättigungen beeinflusst. Dies lag an den verschiedenen T1-Relaxationszeiten, die viel größer sind als die durch den Herzschlag vorgegebenen Repetitionszeiten.

Die Berechnung der mittleren Repetitionszeit erfolgte nach dieser Gleichung:

$$T_R = \frac{T_A}{\sum N}$$

Gleichung 2.4

T_R = mittlere Repetitionszeit

T_A = Aufnahmedauer des CSI-Datensatzes

$\sum N$ = Summe der Anregungen (2048)

Die Sättigungskorrektur der Metaboliten wurde nach folgender Gleichung berechnet:

$$SA[Metabolit_{xSätt-korr}] = \frac{SA[Metabolit_x] \cdot \frac{1}{\sin \alpha} \cdot \left(1 - \cos \alpha \cdot \exp\left(\frac{-T_R}{T_1 Metabolit_x}\right) \right)}{1 - \exp\left(\frac{-T_R}{T_1 Metabolit_x}\right)}$$

Gleichung 2.5

SA = Signalamplitude, α = Flipwinkel, T_1 = mittlere T1-Zeit des jeweiligen Metaboliten (PCr = 4,4 s; γ ATP = 2,6 s)

2.7 Probanden und Patienten

2.7.1 Variabilitätsstudien an Probanden

Die ^{31}P -SLOOP-MR-Spektroskopie des menschlichen Herzens erfordert die Segmentation eines sensitiven Volumens in anatomischen Strukturen. Da dies bisher nicht automatisch durchgeführt werden kann, birgt es die Gefahr, dass die Ergebnisse von der subjektiven Auswertung abhängen. Ziel dieser Studien war es die Inter- und die Intraobserver-Variabilität der SLOOP-Auswertung zu bestimmen. Außerdem sollte mit der Interstudy-Variabilität nachgewiesen werden, ob bei der mehrfachen Untersuchung des gleichen Probanden vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können.

2.7.1.1 Intraobserver-Variabilität

Die Anzahl der Probanden in der Intraobserver-Variabilitäts-Studie umfasste 11 gesunde Probanden (7 Frauen, 4 Männer). Das Alter betrug im Durchschnitt $28,45 \pm 3,75$ Jahre. Die 11 ^{31}P -3D-CSI-Untersuchungen wurden hierbei von einem Auswerter zweimal (an verschiedenen Tagen) bearbeitet. Die Variabilität der Auswertung (Quotient aus halber Differenz durch den Mittelwert) wurde für die Absolutwerte von PCr und γATP , sowie das PCr/ γATP -ratio nach folgender Gleichung bestimmt:

$$\text{Variabilität}_{ab} = \left| \frac{\text{Diff}_{ab}}{2 \times \text{MW}_{ab}} \right|$$

Gleichung 2.6

Die Variabilität wurde prozentual angegeben

Diff = Differenz der Werte beider Auswertungen

MW = Mittelwert der Werte beider Auswertungen

2.7.1.2 Interobserver-Variabilität

Die Anzahl der Probanden in der Interobserver-Variabilitäts-Studie umfasste ebenfalls 11 gesunde Probanden (7 Frauen, 4 Männer). Das Alter betrug im

Durchschnitt $28,45 \pm 3,75$ Jahre. Die 11 ^{31}P -3D-CSI-Untersuchungen wurden hierbei von zwei verschiedenen Auswertern bearbeitet. Die Variabilität der Auswertung wurde für die Absolutwerte von PCr und γATP , sowie das PCr/ γATP -ratio nach der Gleichung 2.6 (s. 2.7.1.1) bestimmt.

2.7.1.3 Interstudy-Variabilität

Die Anzahl der Probanden in der Interstudy-Variabilitäts-Studie umfasste 7 gesunde Probanden (4 Frauen, 3 Männer). Das Alter betrug im Durchschnitt $27,5 \pm 4,0$ Jahre. Die Probanden wurden jeweils zweimal (an verschiedenen Tagen, Intervall 1 – 3 Monate) mit einem ^{31}P -3D-CSI untersucht. Die Variabilität zwischen den beiden Untersuchungen wurde für die Absolutwerte von PCr und γATP , sowie das PCr/ γATP -ratio nach der Gleichung 2.6 (s. 2.7.1.1) bestimmt.

2.7.2 Optimierung der Segmentation bei SLOOP an Probanden

Die Segmentation bei der SLOOP-Auswertung nahm bisher ca. 1,5 – 2,0 Stunden in Anspruch, da ca. 48 Einzelschichten (und jeweils 12 Kompartimente pro Schicht) von Hand segmentiert werden mussten. Ziel dieser Studie war es nachzuweisen, ob auch mit einer reduzierten Anzahl von Schichten vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können, wodurch sich die Bearbeitungszeit auf ca. 0,5 Stunden verkürzen ließe. Hierzu wurden 16 gesunde Probanden (9 Frauen, 7 Männer) mit einem ^{31}P -3D-CSI untersucht. Das Alter betrug im Durchschnitt $28,06 \pm 4,16$ Jahre. Bei der anschließenden Nachverarbeitung wurde jeder Proband zunächst mit 48 segmentierten Schichten, und dann mit nur 16 Schichten (ca. 8 Schichten im Bereich des Herzens und jeweils ca. 4 Schichten ober- und unterhalb des Herzens) ausgewertet. Zum Vergleich beider Auswertungen wurde die Variabilität für die Absolutwerte von PCr und γATP , sowie das PCr/ γATP -ratio nach der Gleichung 2.6 (s. 2.7.1.1) bestimmt. Um zu entscheiden ob auch 16 Schichten für die Segmentation ausreichend sind, wurde ein Cut-Off-Wert für die Variabilität von 5% definiert.

2.7.3 Patientenstudie bei Patienten mit Hinterwandinfarkt

Wegen technischer Einschränkungen der Phosphor-Spektroskopie werden ^{31}P -MR-Spektren am menschlichen Herzen im Allgemeinen nur von den anteroseptalen Teilen des Herzens [44, 58] erfasst. Der Hauptgrund dafür ist, dass Phosphor ein niedriges Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) besitzt, wodurch spezielle Lokalisationstechniken angewendet werden müssen. Infolgedessen können nur große Einzelvolumen (Voxel) analysiert werden. Dementsprechend waren frühere MR-Spektroskopie-Studien auf die Analyse von anteroseptalen Regionen [10, 19, 41, 59] oder Vorderwandinfarkt-Patienten bei KHK limitiert. Mit der Einführung von Multivoxel-Techniken, wie z.B. CSI, ist es möglich geworden, unterschiedliche Regionen des linken Ventrikels (LV) separat zu untersuchen. In aktuellen Studien wurden vier Regionen des LV, einschließlich der Seiten- und der Hinterwand, bei gesunden Probanden mittels Akquisitionsgewichtung untersucht [11, 31].

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, festzustellen ob die Akquisitionsgewichtung eine entscheidende Einschränkung der gegenwärtigen klinischen Anwendung von MRS überwinden kann: die Untersuchung ist auf die anteroseptalen Regionen des Herzens bei Patienten mit Myokardinfarkt beschränkt. Dahingehend untersuchten wir acht männliche Patienten (im Alter von 52-77 Jahren (Durchschnittsalter = 64,0 +/- 8,9 Jahre) mit einem Myokardinfarkt der Hinterwand. Alle Patienten stammten aus der Kardiologischen Abteilung der Universität Würzburg und wurden anhand folgender Einschlusskriterien ausgewählt:

- akinetischer Hinterwandinfarkt
- keine sonstigen Wandbewegungsstörungen
- geplante Revaskularisierung

Die Ausschlusskriterien waren:

- Arrhythmia absoluta
- instabile Angina pectoris
- Herzschrittmacher

- Ferromagnetische Implantate, Fragmente oder Gefäßclips
- Tumorerkrankungen

Bei allen Patienten wurde neben der klinischen Anamnese eine körperliche Untersuchung durchgeführt. An diagnostischen Mitteln wurde bei sämtlichen Patienten ein EKG, eine laborchemische Blutuntersuchung (incl. Herzenzyme), Echokardiographie und eine Herzkatheteruntersuchung vorgenommen. Die Patienten wurden entsprechend den Anzeichen von Wandbewegungsstörungen, beschränkt auf die Hinterwand, und dem elektrokardiographischen sowie enzymatischen Nachweis eines Myokardinfarktes ausgewählt. Die kardioprotektive Medikation war für alle Patienten mit ACE-Hemmern, β -Blockern und Diuretika gleich. Die 8 Patienten erhielten eine kombinierte MRI- und MRS-Untersuchung am selben Tag 14 Tage nach ihrem ersten Myokardinfarkt-ereignis. Die kombinierte MR-Untersuchung dauerte ca. 1,5 Stunden pro Patient. Die schriftliche Einwilligung wurde von allen Patienten eingeholt und die Studie vom lokalen Ethikkomitee genehmigt.

2.8 Statistische Auswertung

Die gewonnenen Daten sind, wenn sie nicht als Einzelwerte aufgelistet sind, als Mittelwert (*MW*) inklusive der Standardabweichung (*SD*) angegeben.

Der Wilcoxon Ranking Test im Statistikprogramm SPSS wurde verwendet, um die Daten aus Vorder-, Seiten-, Hinterwand und Septum des linken Ventrikels zu vergleichen. Um die PCr/ATP-ratios und die SNRs zu vergleichen, wurden die Daten von gesunden Probanden ($N = 12$; Durchschnittsalter = 24 ± 2 Jahre), die mit dem gleichen MRS-Protokoll untersucht wurden, verwendet [30]. Der Mann-Whitney U-Test wurde genutzt, um die Unterschiede zwischen Probanden und Patienten zu erfassen. Dabei wurden Werte von $p < 0,05$ als statistisch signifikant betrachtet. Für die Einzelwert-Untersuchung bei den Patienten mit Hinterwandinfarkt wurden vordefinierte Cut-off-Werte verwendet, um zwischen normalem und pathologischem Metabolismus zu unterscheiden. Indem wir den Mittelwert der gesunden Probanden [30] ± 2 Standard-

abweichungen verwendeten, wurde ein Cut-off-Wert von $< 1.00 (1,76 - (2 \times 0,38) = 1,00)$ für die PCr/ATP-ratios der Hinterwand als pathologisch definiert. Zudem wurden sowohl bei den Variabilitätsstudien als auch bei der Optimierung der Segmentation bei SLOOP die Ergebnisse in der von Bland und Altman [60] vorgeschlagenen Weise dargestellt. Dabei wurde auf der x-Achse der Mittelwert aus einem Wertepaar (z.B. Mittelwert aus dem Ergebnis Segmentation mit 48 vs. 16 Schichten) gegen die Differenz der beiden Werte auf der y-Achse aufgetragen. Außerdem wurden der Mittelwert der Differenzen und der Mittelwert \pm die doppelte Standardabweichung (entsprechend einem 95% Konfidenzintervall) der Differenzen als Achsen eingefügt.

3. Ergebnisse

3.1 Variabilitäten

3.1.1 Intraobserver-Variabilität

In der Intraobserver-Variabilitätsstudie wurden bei 11 gesunden Probanden die ³¹P-3D-CSI-Untersuchungen zweimal vom selben Auswerter segmentiert und die Absolutwerte für PCr, γ ATP und die PCr/ γ ATP-ratios berechnet. Danach wurde die prozentuale Variabilität zwischen beiden Auswertungen für die o.g. Werte mit der in 2.7.1.1 beschriebenen Formel berechnet.

- **PCr**

| | Auswertung 1 | Auswertung 2 | |
|----------------|---------------------|---------------------|-------------------------|
| Proband | PCr | PCr | Variabilität (%) |
| 1 | 10,16 | 10,50 | 1,65 |
| 2 | 8,67 | 8,82 | 0,86 |
| 3 | 8,70 | 9,10 | 2,25 |
| 4 | 9,66 | 10,21 | 2,77 |
| 5 | 10,03 | 10,75 | 3,46 |
| 6 | 11,19 | 11,60 | 1,80 |
| 7 | 8,63 | 9,13 | 2,82 |
| 8 | 6,62 | 7,07 | 3,29 |
| 9 | 10,63 | 10,50 | 0,62 |
| 10 | 12,19 | 14,00 | 6,91 |
| 11 | 6,46 | 6,92 | 3,44 |
| MW | 9,36 | 9,87 | 2,71 |
| SD | 1,69 | 1,92 | 1,63 |
| Min | 6,46 | 6,92 | 0,62 |
| Max | 12,19 | 14,00 | 6,91 |

Tabelle 3.1: Absolutwerte für PCr in mmol/kg aus beiden Auswertungen und die entsprechenden Variabilitäten, MW, SD, Min und Max

Der Mittelwert der Variabilität für PCr lag bei 2,71 +/- 1,63 (Minimum: 0,62, Maximum: 6,91).

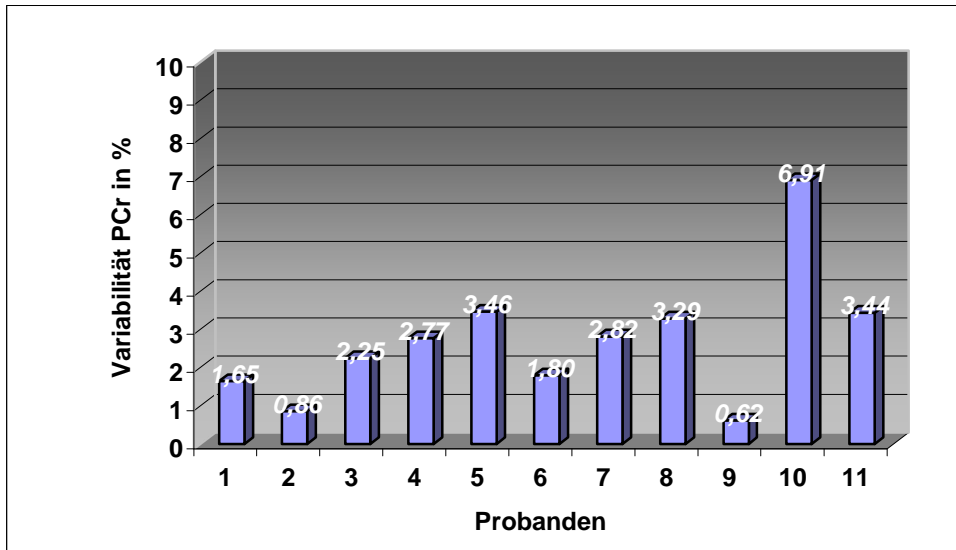


Abbildung 3.1: Visualisierung der Intraobserver-Variabilität für PCr aus Tabelle 3.1

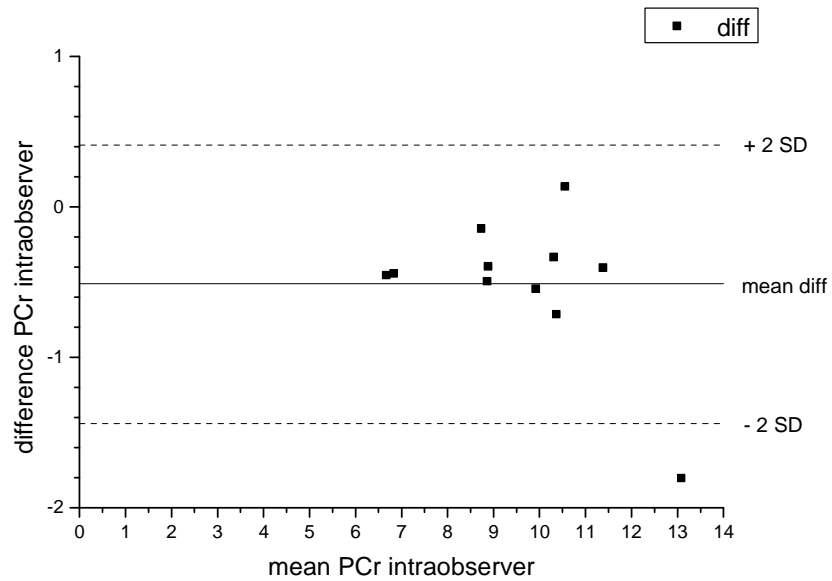


Abbildung 3.2: Darstellung der Mittelwerte in Relation zur Differenz (nach [60])

- γ ATP

| | Auswertung 1 | Auswertung 2 | |
|---------|--------------|--------------|------------------|
| Proband | γ ATP | γ ATP | Variabilität (%) |
| 1 | 5,78 | 6,40 | 5,09 |
| 2 | 3,56 | 3,62 | 0,84 |
| 3 | 3,73 | 3,23 | 7,18 |
| 4 | 4,16 | 4,20 | 0,48 |
| 5 | 2,95 | 2,61 | 6,12 |
| 6 | 3,87 | 3,74 | 1,71 |
| 7 | 3,31 | 3,01 | 4,75 |
| 8 | 2,22 | 2,29 | 1,55 |
| 9 | 5,84 | 5,67 | 1,48 |
| 10 | 4,42 | 5,15 | 7,63 |
| 11 | 4,58 | 4,59 | 0,11 |
| MW | 4,04 | 4,05 | 3,36 |
| SD | 1,05 | 1,24 | 2,70 |
| Min | 2,22 | 2,29 | 0,11 |
| Max | 5,84 | 6,40 | 7,63 |

Tabelle 3.2: Absolutwerte für γ ATP in mmol/kg aus beiden Auswertungen und die entsprechenden Variabilitäten, MW, SD, Min und Max

Der Mittelwert der Variabilität für γ ATP lag bei 3,36 +/- 2,70 (Minimum: 0,11, Maximum: 7,63).

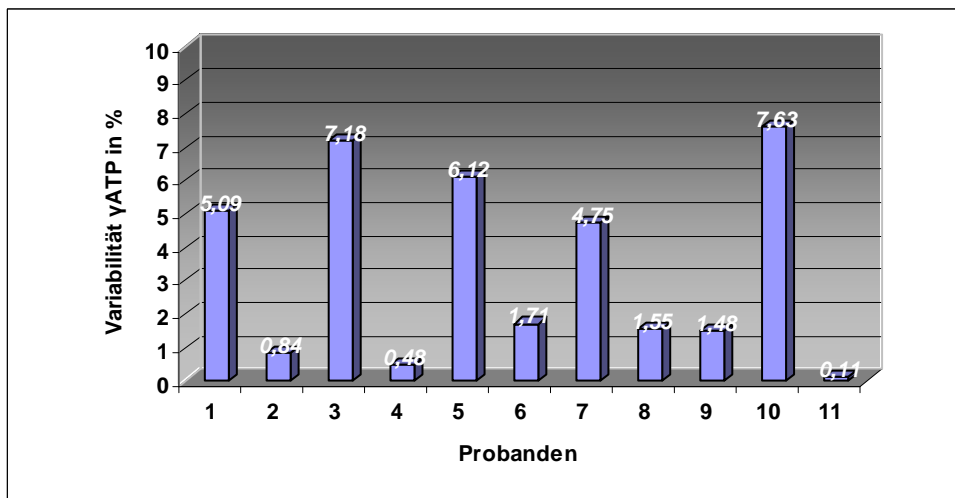


Abbildung 3.3: Visualisierung der Intraobserver-Variabilität für γ ATP aus Tabelle 3.2

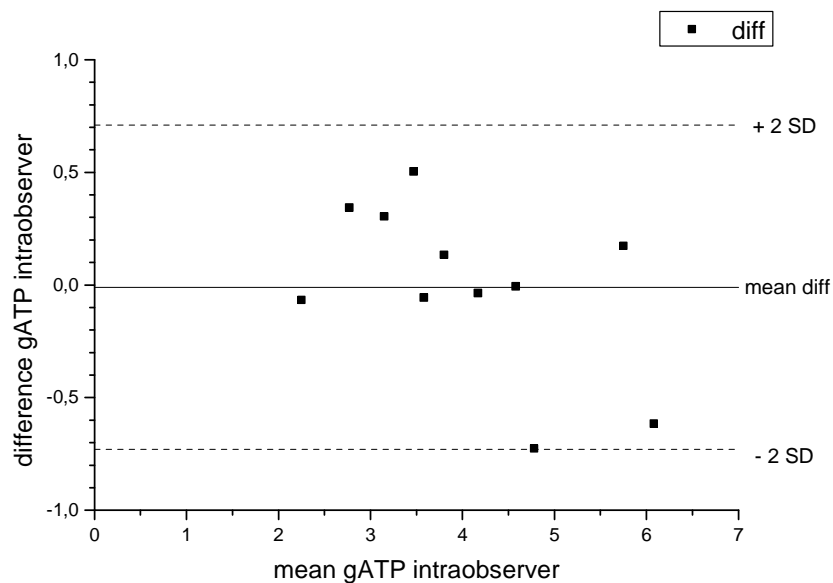


Abbildung 3.4: Darstellung der Mittelwerte in Relation zur Differenz (nach [60])

- **PCr/ γ ATP**

| | Auswertung 1 | Auswertung 2 | |
|------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Proband | PCr/ γ ATP | PCr/ γ ATP | Variabilität (%) |
| 1 | 1,76 | 1,64 | 3,45 |
| 2 | 2,44 | 2,44 | 0,02 |
| 3 | 2,33 | 2,82 | 9,42 |
| 4 | 2,32 | 2,43 | 2,29 |
| 5 | 3,40 | 4,12 | 9,56 |
| 6 | 2,89 | 3,10 | 3,51 |
| 7 | 2,61 | 3,03 | 7,55 |
| 8 | 2,98 | 3,09 | 1,74 |
| 9 | 1,82 | 1,85 | 0,86 |
| 10 | 2,76 | 2,72 | 0,72 |
| 11 | 1,41 | 1,51 | 3,33 |
| MW | 2,43 | 2,61 | 3,86 |
| SD | 0,56 | 0,72 | 3,28 |
| Min | 1,41 | 1,51 | 0,02 |
| Max | 3,40 | 4,12 | 9,56 |

Tabelle 3.3: Verhältnisse aus PCr/ γ ATP aus beiden Auswertungen und die entsprechenden Variabilitäten, MW, SD, Min und Max

Der Mittelwert der Variabilität für PCr/γATP lag bei 3,86 +/- 3,28 (Minimum: 0,02, Maximum: 9,56).

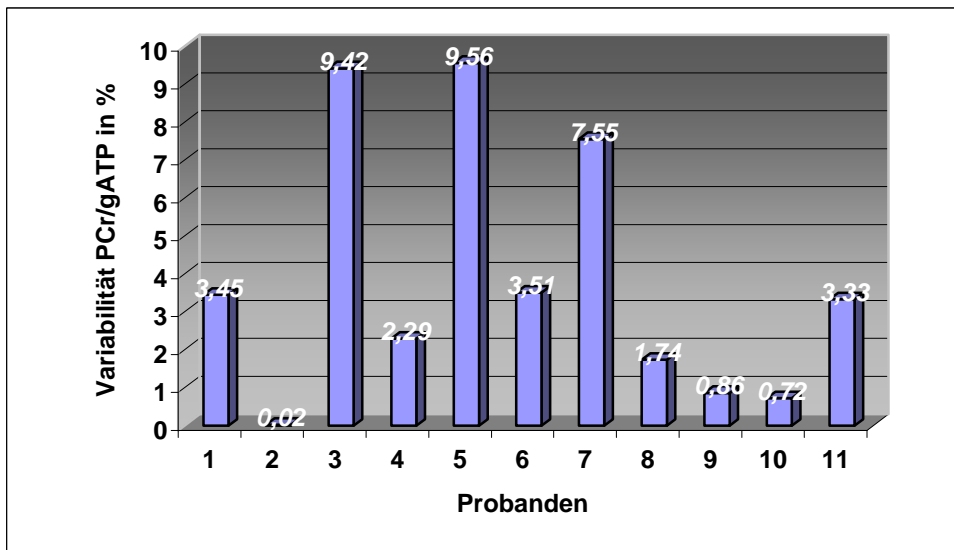


Abbildung 3.5: Visualisierung der Intraobserver-Variabilität für PCr/γATP aus Tabelle 3.3

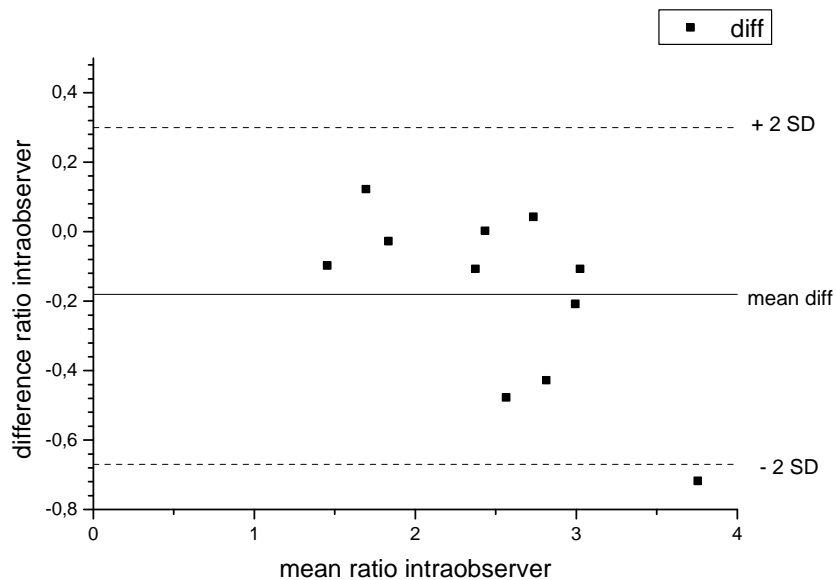


Abbildung 3.6: Darstellung der Mittelwerte in Relation zur Differenz (nach [60])

Zusammenfassung

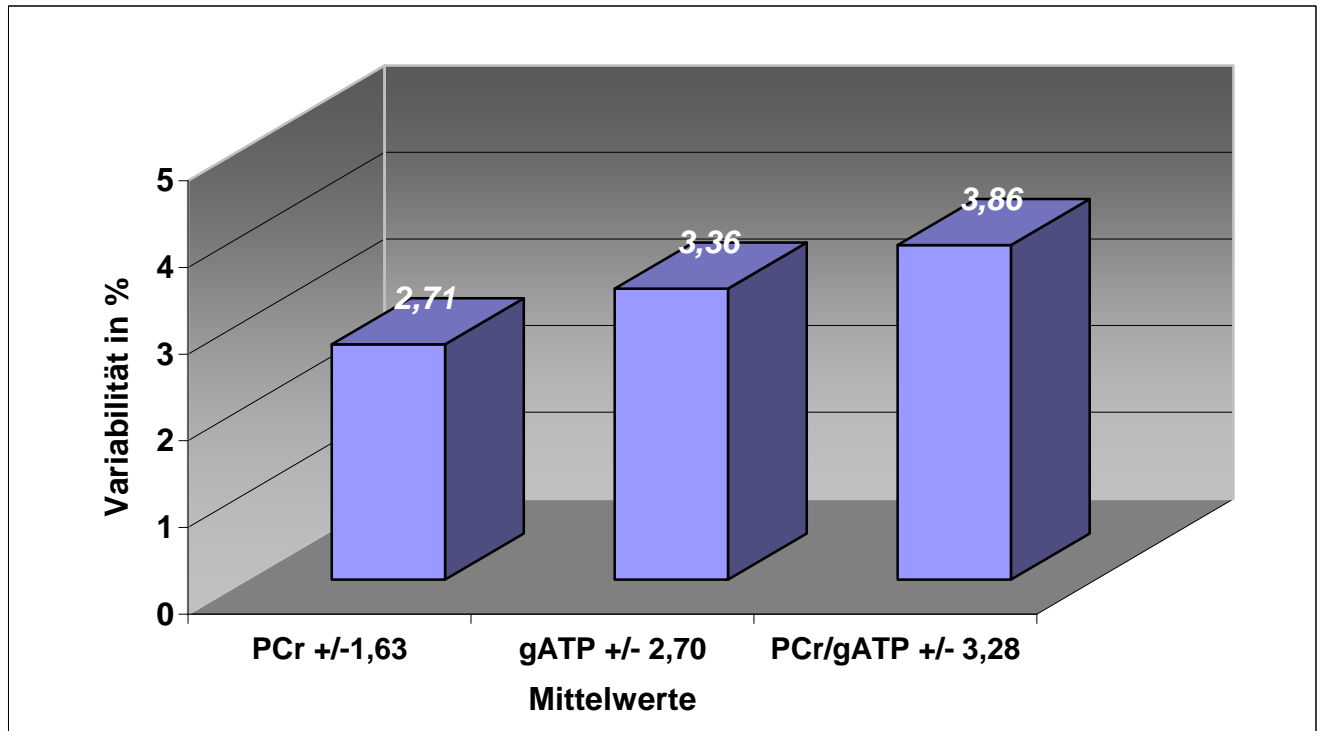


Abbildung 3.7: Visualisierung der Mittelwerte der Intraobserver-Variabilitäten +/- SD

3.1.2 Interobserver-Variabilität

In der Interobserver-Variabilitätsstudie wurden bei 11 gesunden Probanden die ^{31}P -3D-CSI-Untersuchungen jeweils von zwei verschiedenen Auswertern segmentiert und die Absolutwerte für PCr, γATP und die PCr/ γATP -ratios berechnet. Danach wurde die prozentuale Variabilität zwischen beiden Auswertungen für die o.g. Werte mit der in 2.7.1.1 beschriebenen Formel berechnet.

- PCr

| | Auswerter 1 | Auswerter 2 | |
|---------|-------------|-------------|------------------|
| Proband | PCr | PCr | Variabilität (%) |
| 1 | 10,16 | 10,44 | 1,36 |
| 2 | 8,67 | 7,06 | 10,24 |
| 3 | 9,10 | 10,50 | 7,14 |
| 4 | 9,66 | 9,76 | 0,51 |
| 5 | 10,03 | 10,27 | 1,18 |
| 6 | 11,19 | 10,71 | 2,19 |
| 7 | 8,63 | 8,31 | 1,89 |
| 8 | 6,62 | 6,49 | 0,99 |
| 9 | 10,63 | 10,52 | 0,52 |
| 10 | 14,00 | 13,41 | 2,15 |
| 11 | 6,92 | 7,06 | 1,00 |
| MW | 9,60 | 9,50 | 2,65 |
| SD | 1,94 | 1,97 | 2,97 |
| Min | 6,62 | 6,49 | 0,51 |
| Max | 14,00 | 13,41 | 10,24 |

Tabelle 3.4: Absolutwerte für PCr in mmol/kg aus beiden Auswertungen und die entsprechenden Variabilitäten, MW, SD, Min und Max

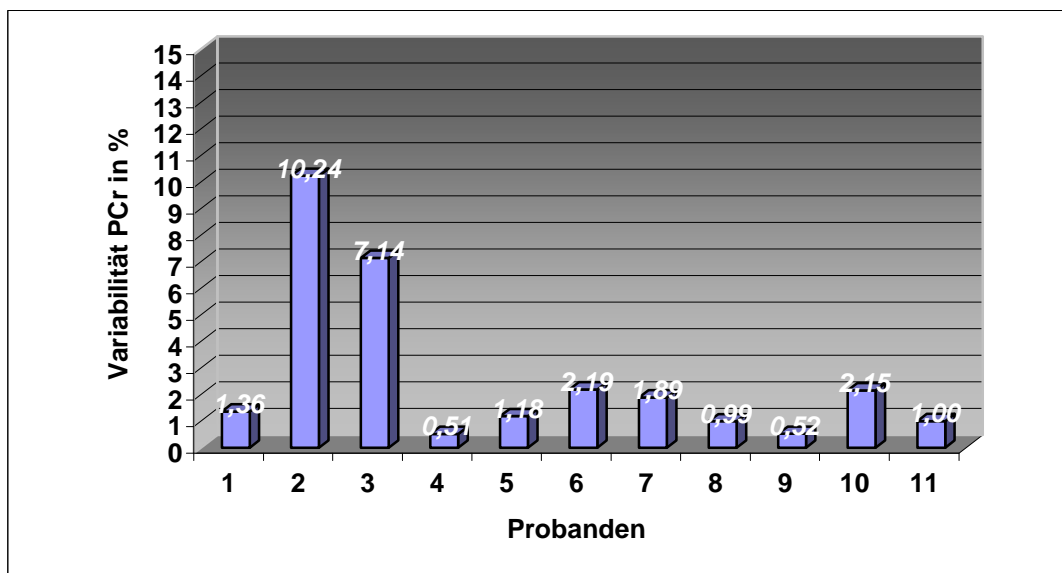


Abbildung 3.8: Visualisierung der Interobserver-Variabilität für PCr aus Tabelle 3.4

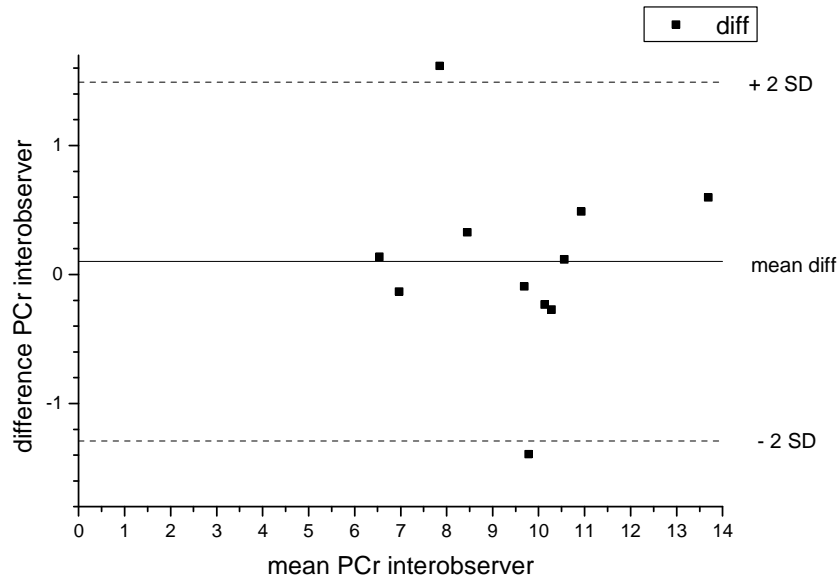


Abbildung 3.9: Darstellung der Mittelwerte in Relation zur Differenz (nach [60])

- γ ATP

| | Auswerter 1 | Auswerter 2 | |
|------------|--------------|--------------|------------------|
| Proband | γ ATP | γ ATP | Variabilität (%) |
| 1 | 5,78 | 5,61 | 1,49 |
| 2 | 3,56 | 3,29 | 3,94 |
| 3 | 3,23 | 4,00 | 10,65 |
| 4 | 4,16 | 4,23 | 0,83 |
| 5 | 2,95 | 3,95 | 14,49 |
| 6 | 3,87 | 4,24 | 4,56 |
| 7 | 3,31 | 4,11 | 10,78 |
| 8 | 2,22 | 2,92 | 13,62 |
| 9 | 5,84 | 6,02 | 1,52 |
| 10 | 5,15 | 5,03 | 1,18 |
| 11 | 4,59 | 4,76 | 1,82 |
| MW | 4,06 | 4,38 | 5,90 |
| SD | 1,12 | 0,88 | 5,12 |
| Min | 2,22 | 2,92 | 0,83 |
| Max | 5,84 | 6,02 | 14,49 |

Tabelle 3.5: Absolutwerte für γ ATP in mmol/kg aus beiden Auswertungen und die entsprechenden Variabilitäten, MW, SD, Min und Max

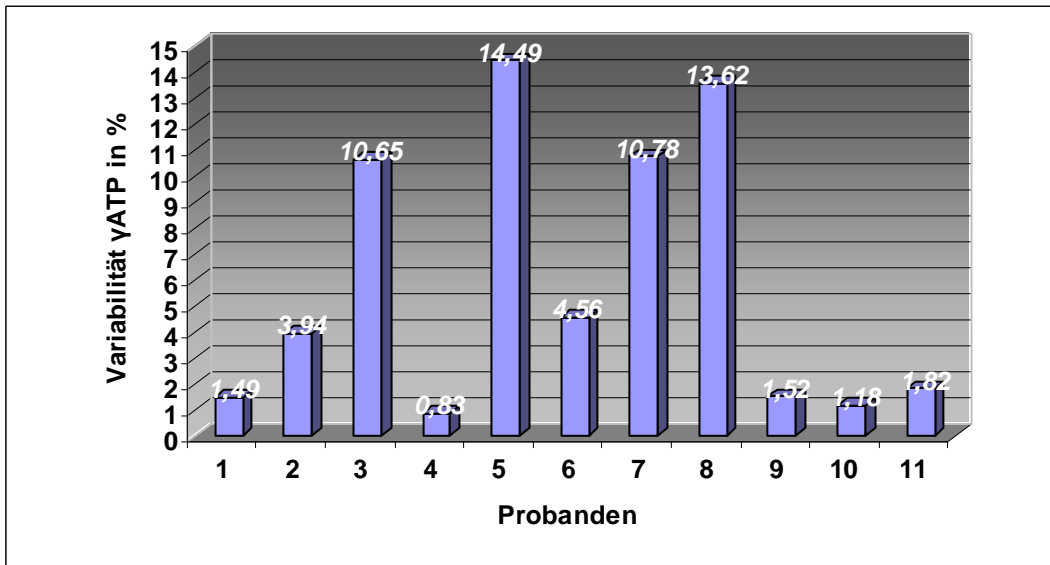


Abbildung 3.10: Visualisierung der Interobserver-Variabilität für γ ATP aus Tabelle 3.5

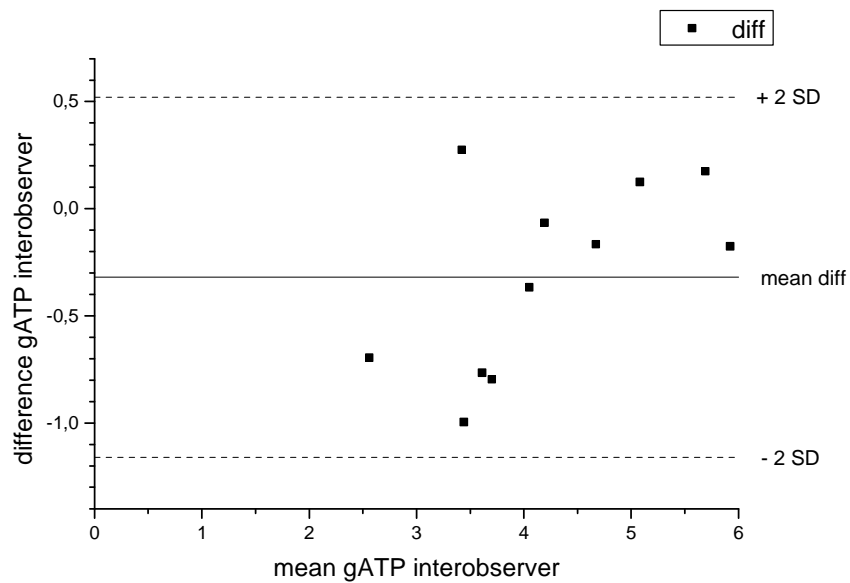


Abbildung 3.11: Darstellung der Mittelwerte in Relation zur Differenz (nach [60])

- PCr/γATP

| | Auswerter 1 | Auswerter 2 | |
|------------|-------------|-------------|------------------|
| Proband | PCr/γATP | PCr/γATP | Variabilität (%) |
| 1 | 1,76 | 1,86 | 2,85 |
| 2 | 2,44 | 2,15 | 6,32 |
| 3 | 2,82 | 2,63 | 3,53 |
| 4 | 2,32 | 2,31 | 0,32 |
| 5 | 3,40 | 2,60 | 13,33 |
| 6 | 2,89 | 2,53 | 6,75 |
| 7 | 2,61 | 2,02 | 12,64 |
| 8 | 2,98 | 2,22 | 14,59 |
| 9 | 1,82 | 1,75 | 2,04 |
| 10 | 2,72 | 2,67 | 0,97 |
| 11 | 1,51 | 1,48 | 0,82 |
| MW | 2,48 | 2,20 | 5,83 |
| SD | 0,55 | 0,37 | 5,12 |
| Min | 1,51 | 1,48 | 0,32 |
| Max | 3,40 | 2,67 | 14,59 |

Tabelle 3.6: Verhältnisse aus PCr/γATP aus beiden Auswertungen und die entsprechenden Variabilitäten, MW, SD, Min und Max

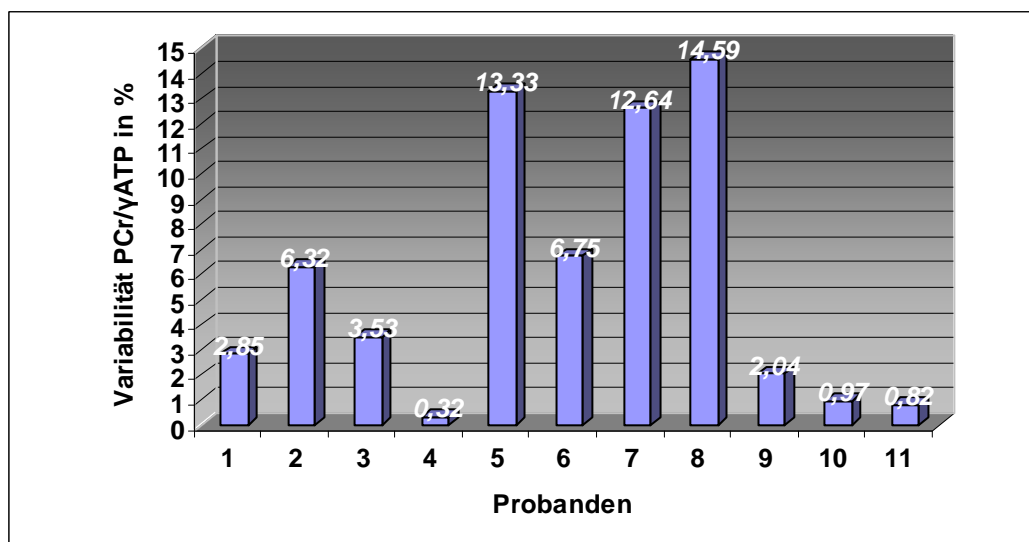


Abbildung 3.12: Visualisierung der Interobserver-Variabilität für PCr/γATP aus Tabelle 3.6

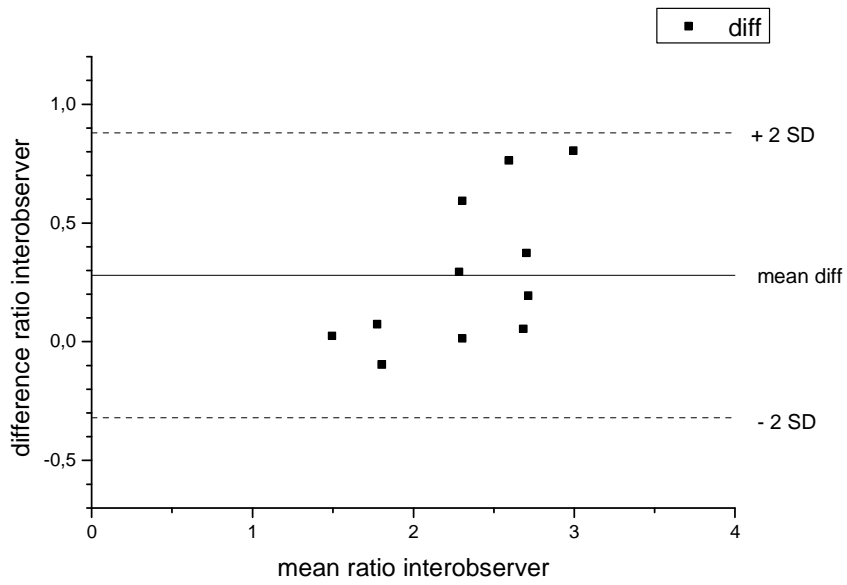


Abbildung 3.13: Darstellung der Mittelwerte in Relation zur Differenz (nach [60])

Zusammenfassung

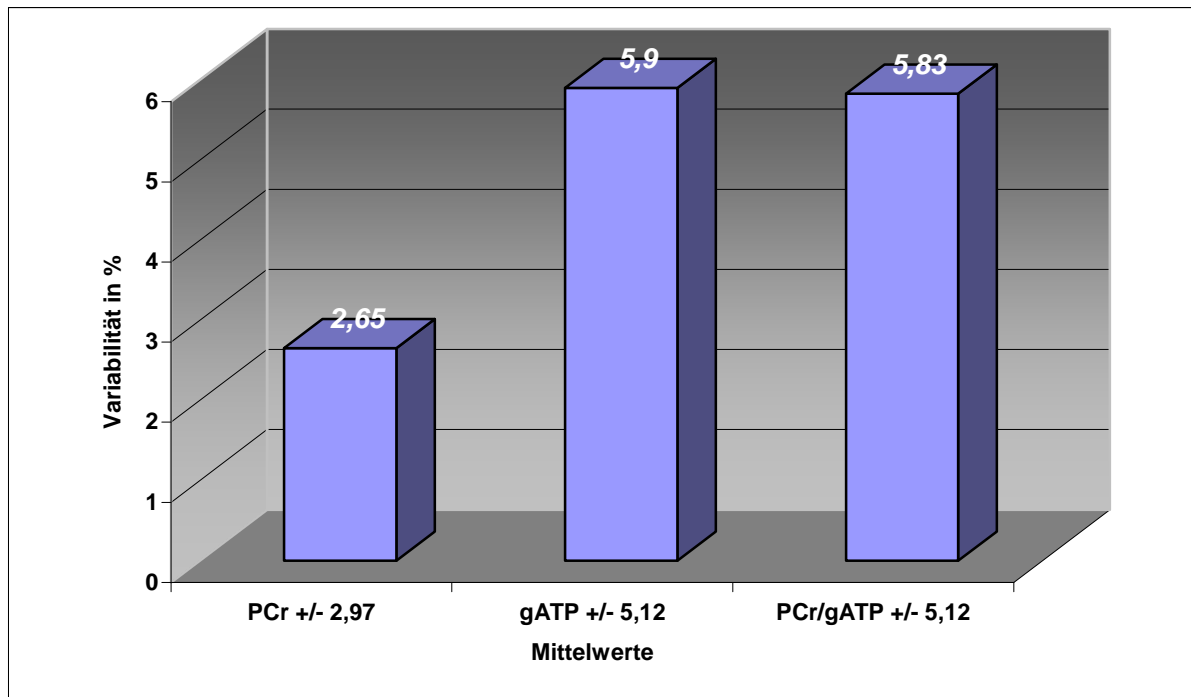


Abbildung 3.14: Visualisierung der Mittelwerte der Interobserver-Variabilitäten +/- SD

3.1.3 Interstudy-Variabilität

In der Interstudy-Variabilitätsstudie wurden 7 gesunde Probanden jeweils zweifach (an verschiedenen Tagen) mittels ^{31}P -3D-CSI untersucht, segmentiert und die Absolutwerte für PCr, γATP und die PCr/ γATP -ratios berechnet. Danach wurde die prozentuale Variabilität zwischen beiden Untersuchungen für die o.g. Werte mit der in 2.7.1.1 beschriebenen Formel berechnet.

- **PCr**

| | Untersuchung 1 | Untersuchung 2 | |
|------------|----------------|----------------|------------------|
| Proband | PCr | PCr | Variabilität (%) |
| 1 | 7,22 | 10,44 | 18,23 |
| 2 | 5,90 | 7,06 | 8,95 |
| 3 | 10,50 | 8,59 | 10,01 |
| 4 | 10,18 | 9,76 | 2,11 |
| 5 | 9,17 | 10,27 | 5,66 |
| 6 | 10,27 | 13,41 | 13,26 |
| 7 | 6,70 | 7,06 | 2,62 |
| MW | 8,56 | 9,51 | 8,69 |
| SD | 1,77 | 2,06 | 5,39 |
| Min | 5,90 | 7,06 | 2,11 |
| Max | 10,50 | 13,41 | 18,23 |

Tabelle 3.7: Absolutwerte für PCr in mmol aus beiden Untersuchungen und die entsprechenden Variabilitäten, MW, SD, Min und Max

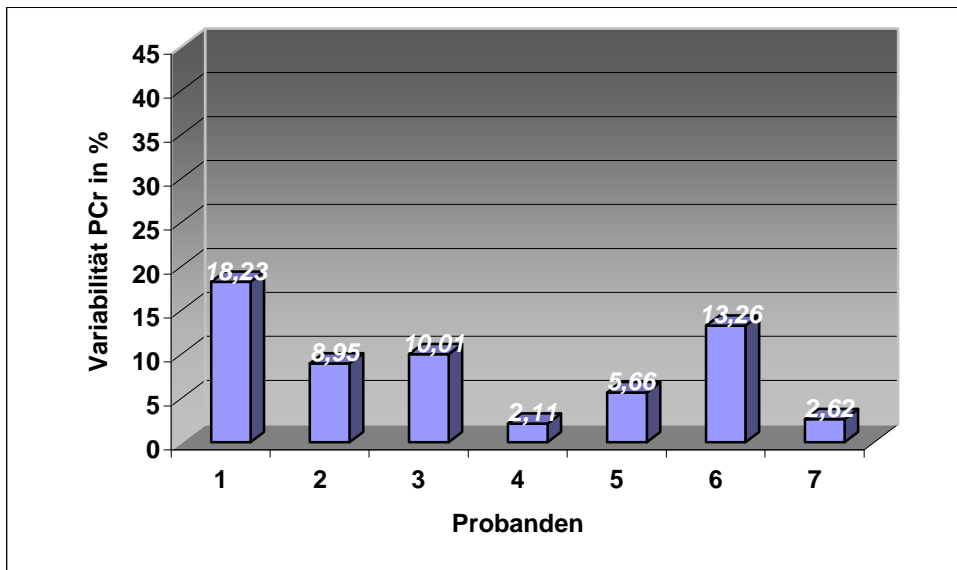


Abbildung 3.15: Visualisierung der Interstudy-Variabilität für PCr aus der Tabelle 3.7

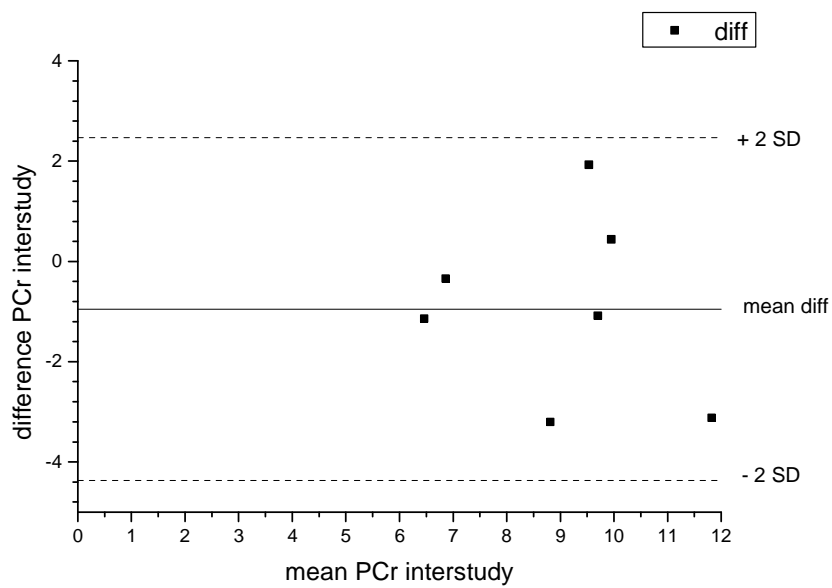


Abbildung 3.16: Darstellung der Mittelwerte in Relation zur Differenz (nach [60])

- γ ATP

| | Untersuchung 1 | Untersuchung 2 | |
|------------|----------------|----------------|------------------|
| Proband | γ ATP | γ ATP | Variabilität (%) |
| 1 | 5,24 | 5,61 | 3,41 |
| 2 | 4,47 | 3,29 | 15,21 |
| 3 | 4,00 | 4,48 | 5,66 |
| 4 | 4,32 | 4,23 | 1,05 |
| 5 | 4,19 | 3,95 | 2,95 |
| 6 | 2,10 | 5,03 | 41,09 |
| 7 | 3,31 | 4,76 | 17,97 |
| MW | 3,95 | 4,48 | 12,48 |
| SD | 0,92 | 0,70 | 13,13 |
| Min | 2,10 | 3,29 | 1,05 |
| Max | 5,24 | 5,61 | 41,09 |

Tabelle 3.8: Absolutwerte für γ ATP in mmol aus beiden Untersuchungen und die entsprechenden Variabilitäten, MW, SD, Min und Max

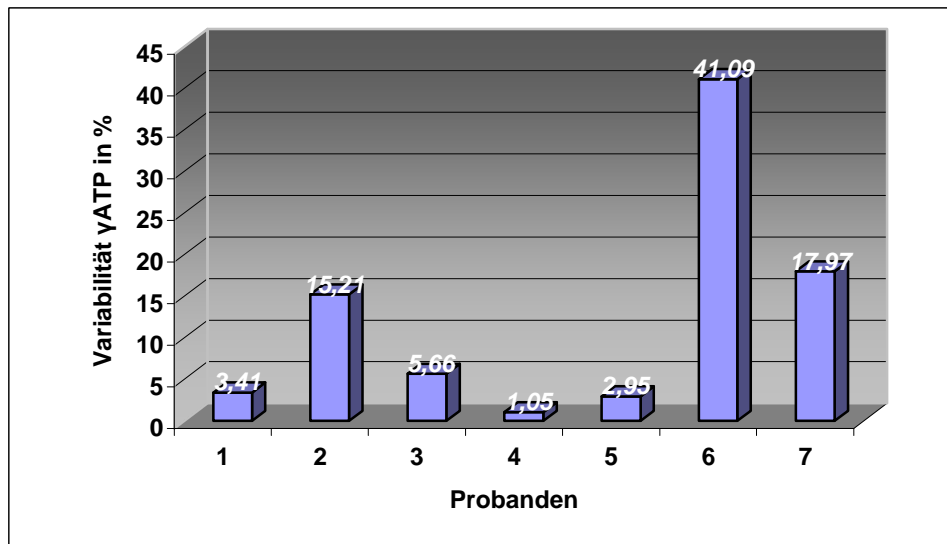


Abbildung 3.17: Visualisierung der Interstudy-Variabilität für γ ATP aus der Tabelle 3.8

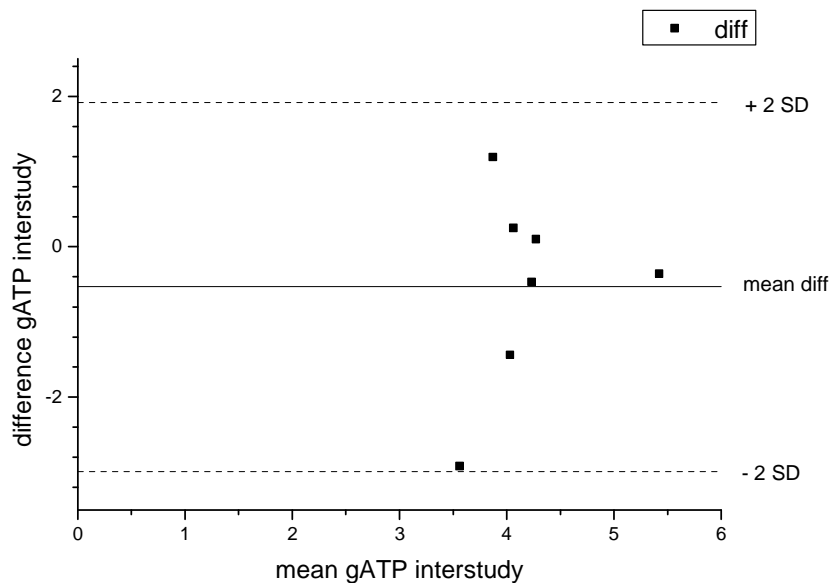


Abbildung 3.18: Darstellung der Mittelwerte in Relation zur Differenz (nach [60])

- **PCr/ γ ATP**

| | Untersuchung 1 | Untersuchung 2 | |
|------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Proband | PCr/ γ ATP | PCr/ γ ATP | Variabilität (%) |
| 1 | 1,38 | 1,86 | 14,92 |
| 2 | 1,32 | 2,15 | 23,83 |
| 3 | 2,63 | 1,92 | 15,58 |
| 4 | 2,36 | 2,31 | 1,05 |
| 5 | 2,19 | 2,60 | 8,59 |
| 6 | 4,89 | 2,67 | 29,44 |
| 7 | 2,02 | 1,48 | 15,42 |
| MW | 2,40 | 2,14 | 15,55 |
| SD | 1,11 | 0,39 | 8,62 |
| Min | 1,32 | 1,48 | 1,05 |
| Max | 4,89 | 2,67 | 29,44 |

Tabelle 3.9: Verhältnisse aus PCr/ γ ATP aus beiden Untersuchungen und die entsprechenden Variabilitäten, MW, SD, Min und Max

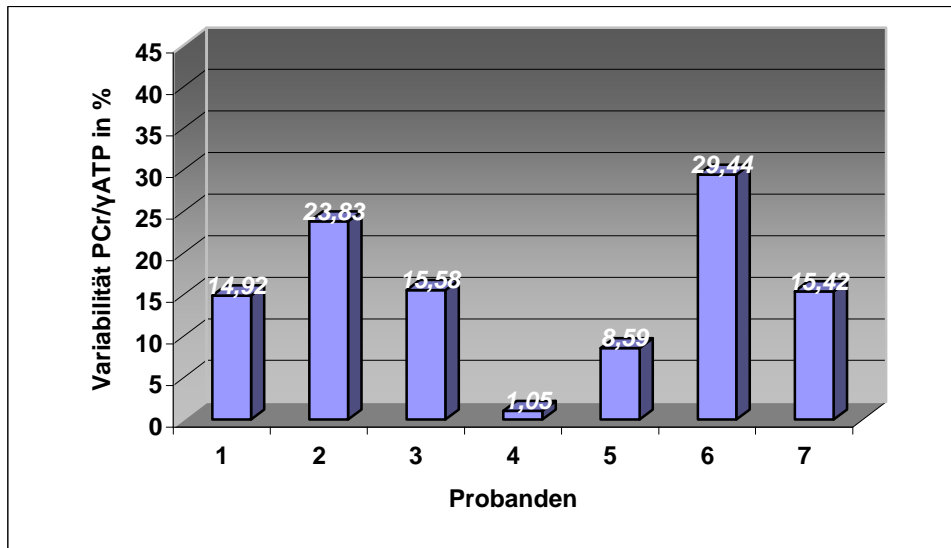


Abbildung 3.19: Visualisierung der Interstudy-Variabilität für PCr/γATP aus der Tabelle 3.9

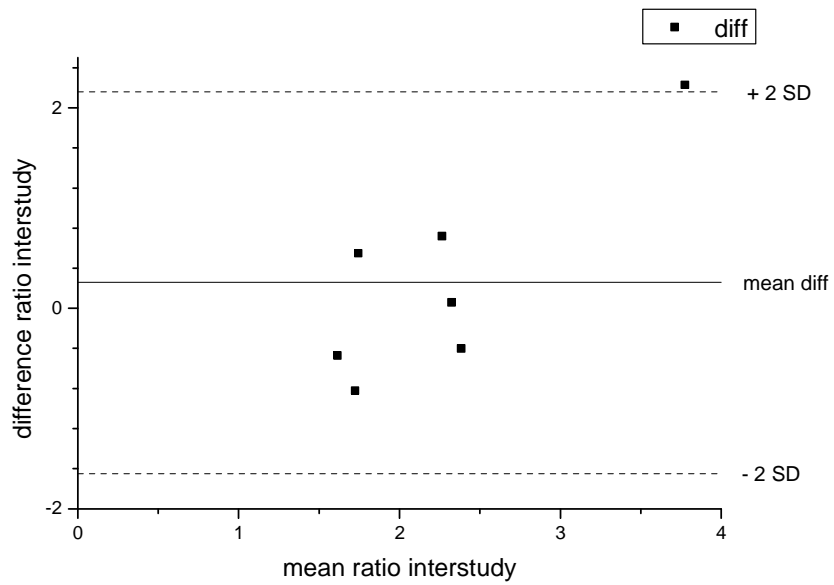


Abbildung 3.20: Darstellung der Mittelwerte in Relation zur Differenz (nach [60])

Zusammenfassung

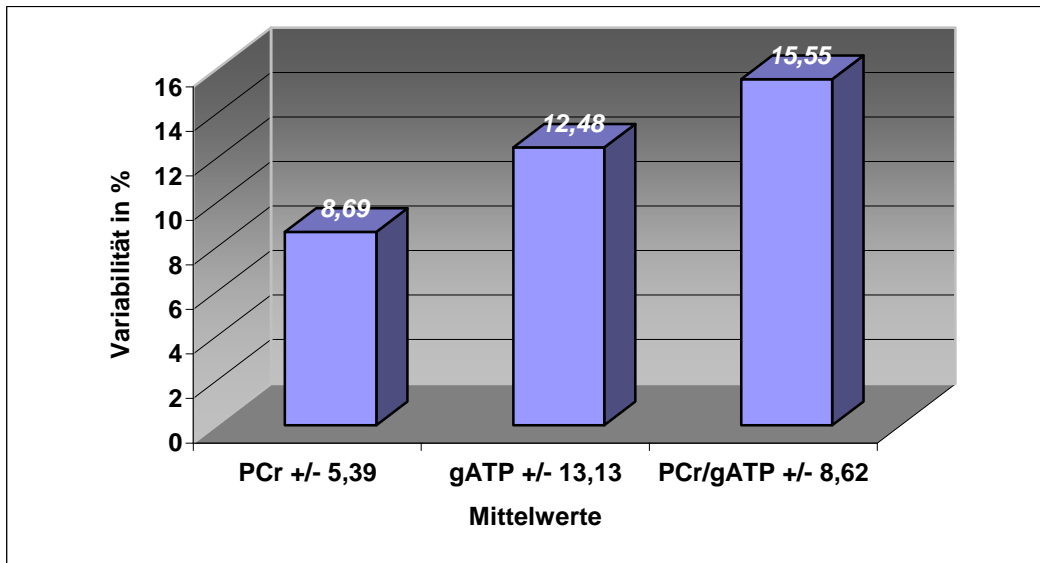


Abbildung 3.21: Visualisierung der Mittelwerte der Interstudy-Variabilitäten +/- SD

3.2 Optimierung der Segmentation bei SLOOP an Probanden

Der Mittelwert der Variabilitäten zwischen beiden Untersuchungen (48 bzw. 16 Schichten) lag für PCr bei 2,27% +/- 1,92%, für γ ATP bei 1,55% +/- 2,22% und für das PCr/ γ ATP-ratio bei 1,01% +/- 0,68%. Bei 15 von 16 Probanden lag die Variabilität sowohl für PCr, als auch für γ ATP und das PCr/ γ ATP-ratio unter dem vordefinierten Cut-Off-Wert von 5%. Bei 6 Probanden lag die Variabilität für das PCr bei unter 1%. Bei jeweils 9 Probanden lag die Variabilität für das γ ATP und das PCr/ γ ATP-ratio bei unter 1%. Bei einem gesunden Probanden (Nr. 11) waren sowohl die Absolutwerte für PCr als auch γ ATP deutlich reduziert, so dass am ehesten von einem Messfehler bei der CSI-Sequenz auszugehen ist. Auf die Variabilität der Verhältnisses PCr/ γ ATP wirkte sich dies allerdings nicht wesentlich aus.

Die Tatsache, dass mit reduzierter Anzahl von Schichten (16) die Absolutwerte und die Verhältnisse PCr/ γ ATP im Mittel geringer ausfielen, ließ sich mit der geringeren positiven Kontamination durch Blut und Brustmuskulatur erklären. Aufgrund dieser Ergebnisse konnte festgestellt werden, dass die Segmentation von 16 (anstatt 48 Schichten) ausreichend ist, da die Variabilität im Mittel unter dem vordefinierten Cut-Off-Wert von 5% lag. Dadurch reduzierte sich die

Bearbeitungszeit pro Proband von ca. 1,5 – 2,0 Stunden auf ca. 0,4 – 0,5 Stunden.

- **PCr**

| | 48 Schichten | 16 Schichten | |
|------------|--------------|--------------|------------------|
| Proband | PCr | PCr | Variabilität (%) |
| 1 | 7,22 | 7,17 | 0,35 |
| 2 | 7,06 | 7,01 | 0,32 |
| 3 | 5,90 | 5,90 | 0,00 |
| 4 | 10,50 | 9,94 | 2,76 |
| 5 | 8,59 | 8,14 | 2,68 |
| 6 | 10,27 | 9,66 | 3,05 |
| 7 | 10,71 | 10,26 | 2,15 |
| 8 | 8,31 | 7,79 | 3,24 |
| 9 | 6,49 | 6,17 | 2,47 |
| 10 | 16,36 | 16,42 | 0,20 |
| 11 | 4,95 | 4,23 | 7,79 |
| 12 | 10,04 | 10,12 | 0,43 |
| 13 | 13,41 | 12,48 | 3,57 |
| 14 | 9,95 | 9,32 | 3,25 |
| 15 | 6,70 | 6,27 | 3,31 |
| 16 | 7,06 | 6,96 | 0,73 |
| MW | 8,97 | 8,62 | 2,27 |
| SD | 2,86 | 2,86 | 1,92 |
| MIN | 4,95 | 4,23 | 0,00 |
| MAX | 16,36 | 16,42 | 7,79 |

Tabelle 3.10: Absolutwerte für PCr in mmol/kg aus beiden Untersuchungen und die entsprechenden Variabilitäten, MW, SD, Min und Max

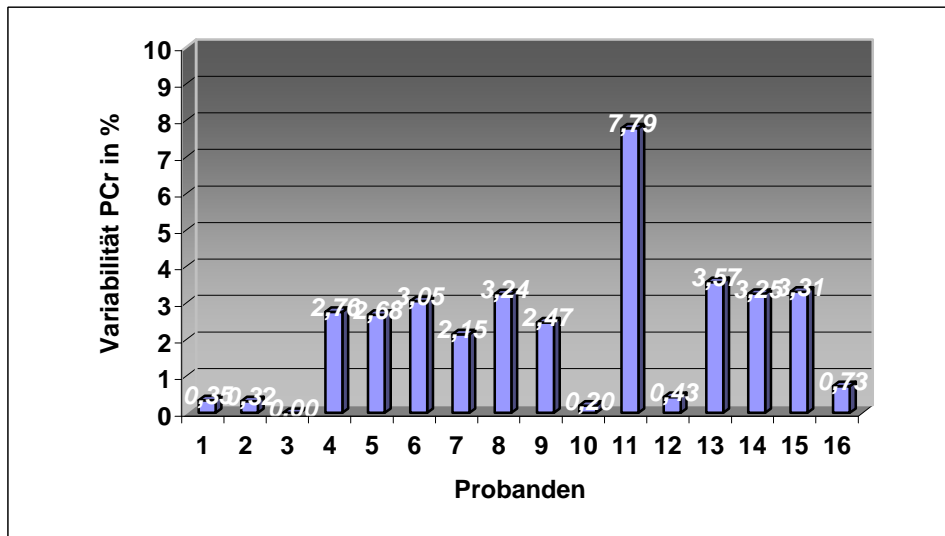


Abbildung 3.22: Visualisierung der Variabilität für PCr aus Tabelle 3.10

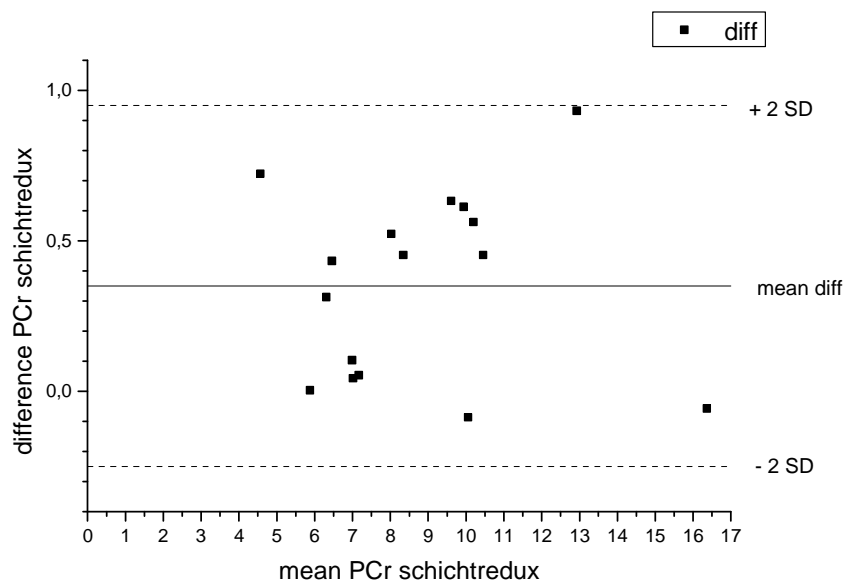


Abbildung 3.23: Darstellung der Mittelwerte in Relation zur Differenz (nach [60])

- γ ATP

| | 48 Schichten | 16 Schichten | |
|------------|--------------|--------------|------------------|
| Proband | γ ATP | γ ATP | Variabilität (%) |
| 1 | 5,24 | 5,21 | 0,33 |
| 2 | 3,29 | 3,29 | 0,00 |
| 3 | 4,47 | 4,47 | 0,00 |
| 4 | 4,00 | 3,94 | 0,81 |
| 5 | 4,84 | 4,65 | 1,94 |
| 6 | 3,95 | 3,85 | 1,27 |
| 7 | 4,24 | 4,18 | 0,64 |
| 8 | 4,11 | 4,03 | 0,99 |
| 9 | 2,92 | 2,85 | 1,07 |
| 10 | 6,23 | 6,31 | 0,59 |
| 11 | 1,51 | 1,25 | 9,44 |
| 12 | 5,62 | 5,63 | 0,04 |
| 13 | 5,03 | 4,74 | 2,95 |
| 14 | 6,28 | 6,03 | 2,07 |
| 15 | 3,31 | 3,15 | 2,36 |
| 16 | 4,76 | 4,78 | 0,22 |
| MW | 4,36 | 4,27 | 1,55 |
| SD | 1,21 | 1,23 | 2,22 |
| MIN | 1,51 | 1,25 | 0,00 |
| MAX | 6,28 | 6,31 | 9,44 |

Tabelle 3.11: Absolutwerte für γ ATP in mmol/kg aus beiden Untersuchungen und die entsprechenden Variabilitäten MW, SD, Min und Max

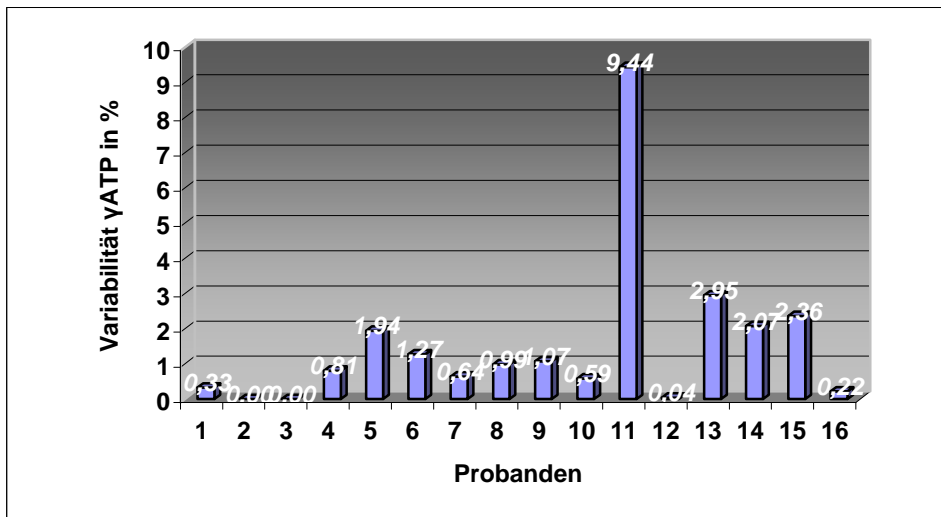


Abbildung 3.24: Visualisierung der Variabilität für γ ATP aus Tabelle 3.11

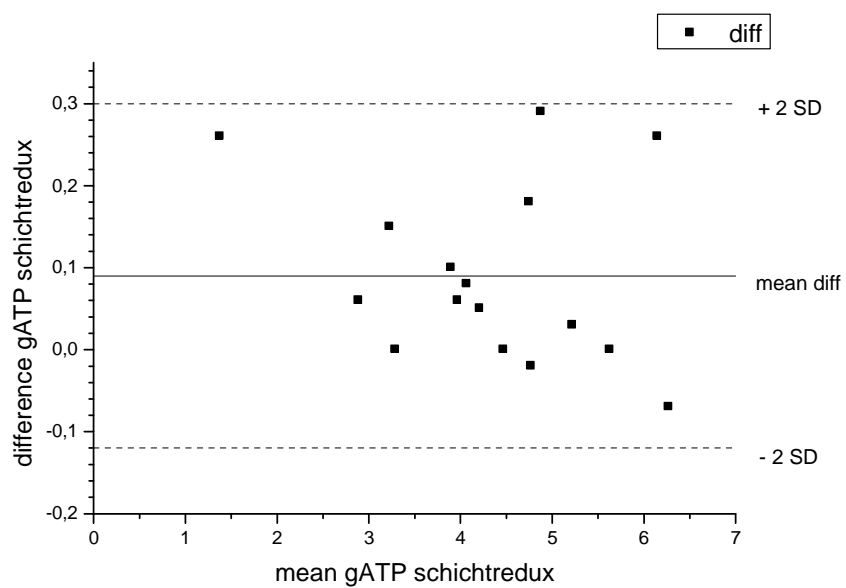


Abbildung 3.25: Darstellung der Mittelwerte in Relation zur Differenz (nach [60])

- PCr/ γ ATP

| | 48 Schichten | 16 Schichten | |
|------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Proband | PCr/ γ ATP | PCr/ γ ATP | Variabilität (%) |
| 1 | 1,38 | 1,38 | 0,02 |
| 2 | 2,14 | 2,13 | 0,32 |
| 3 | 1,32 | 1,32 | 0,00 |
| 4 | 2,62 | 2,52 | 1,96 |
| 5 | 1,78 | 1,75 | 0,74 |
| 6 | 2,60 | 2,51 | 1,78 |
| 7 | 2,53 | 2,45 | 1,51 |
| 8 | 2,02 | 1,93 | 2,26 |
| 9 | 2,22 | 2,16 | 1,40 |
| 10 | 2,63 | 2,60 | 0,39 |
| 11 | 3,29 | 3,40 | 1,67 |
| 12 | 1,78 | 1,80 | 0,39 |
| 13 | 2,67 | 2,63 | 0,63 |
| 14 | 1,58 | 1,55 | 1,18 |
| 15 | 2,03 | 1,99 | 0,95 |
| 16 | 1,48 | 1,46 | 0,95 |
| MW | 2,13 | 2,10 | 1,01 |
| SD | 0,54 | 0,55 | 0,68 |
| MIN | 1,32 | 1,32 | 0,00 |
| MAX | 3,29 | 3,40 | 2,26 |

Tabelle 3.12: Verhältnisse aus PCr/ γ ATP aus beiden Untersuchungen und die entsprechenden Variabilitäten, MW, SD, Min und Max

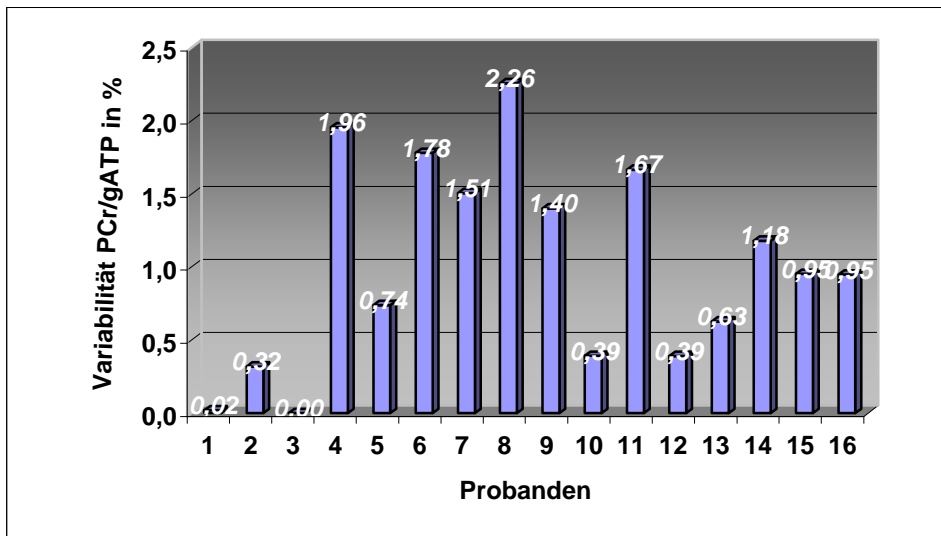


Abbildung 3.26: Visualisierung der Variabilität für PCr/γATP aus Tabelle 3.31

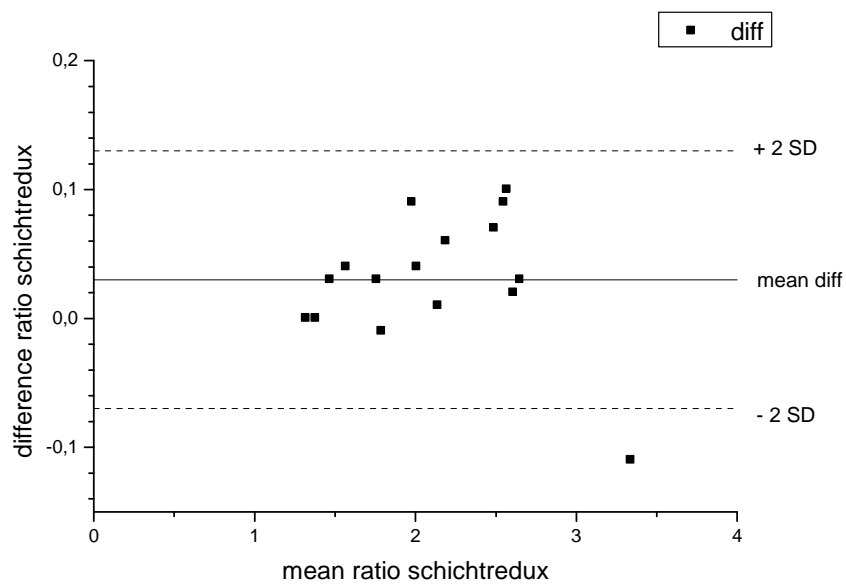


Abbildung 3.27: Darstellung der Mittelwerte in Relation zur Differenz (nach [60])

Zusammenfassung

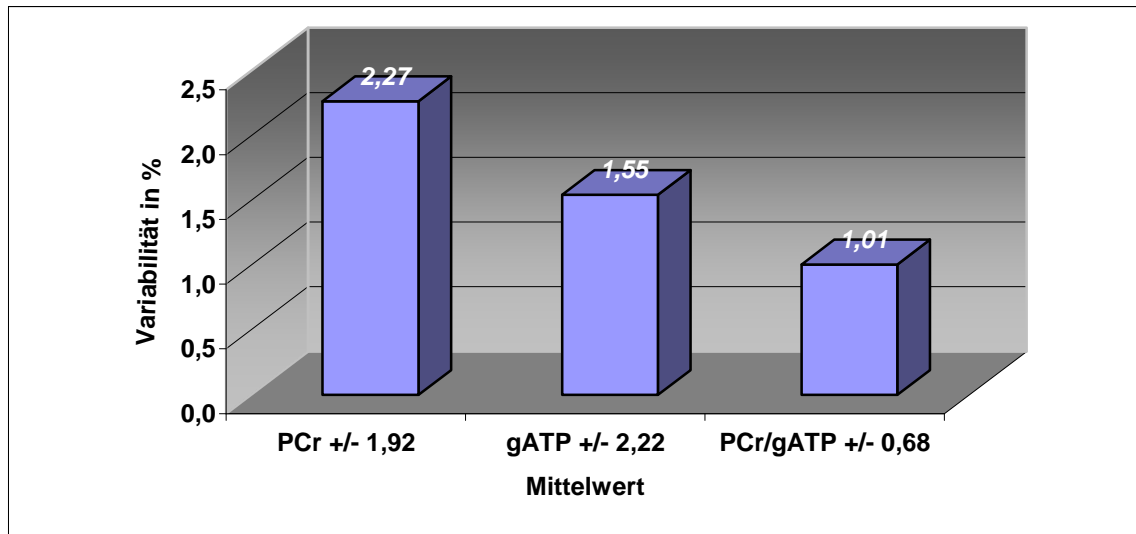


Abbildung 3.28: Visualisierung der Mittelwerte der Variabilitäten +/- SD

3.3 Ergebnisse der akquisitionsgewichteten ³¹P-3D-CSI bei Patienten mit Hinterwandinfarkt

Der Mittelwert der PCr/ γ ATP-ratios der Hinterwand bei den Patienten mit Myokardinfarkt war im Vergleich zu den anderen Abschnitten des linken Ventrikels signifikant verringert ($p < 0,05$). Tabelle 3.13 stellt die PCr/ γ ATP-ratios und SNRs des Phosphokreatins und die γ ATP-Amplituden für jeden Patienten im Vergleich zu den Referenzwerten von gesunden Probanden dar [31]. Die Mittelwerte der SNR-Werte waren wie folgt: für Phosphokreatin 9,7 +/- 5,1 in der Vorderwand, 4,2 +/- 1,8 in der Seitenwand, 3,5 +/- 2,0 in der Hinterwand und 12,2 +/- 4,0 im Septum des linksventrikulären Myokards; für γ ATP 4,9 +/- 2,5 in der Vorderwand, 2,2 +/- 1,3 in der Seitenwand, 2,8 +/- 1,2 in der Hinterwand und 6,9 +/- 2,1 im Septum des linksventrikulären Myokards.

| Patienten Infarktausdehnung | VW Ratio | VW SNR PCr | VW SNR γ ATP | SW Ratio | SW SNR PCr | SW SNR γ ATP | HW Ratio | HW SNR PCr | HW SNR γ ATP | SE Ratio | SE SNR PCr | SE SNR γ ATP |
|--------------------------------|-------------|------------------|---------------------------|---------------------|------------------|---------------------------|-------------------------|------------------|---------------------------|-------------------|------------------|---------------------------|
| Referenz | 1.90 | 15.5 | 9.4 | 1.74 | 6.0 | 4.8 | 1.76 | 5.2 | 5.1 | 1.73 | 16.9 | 11.2 |
| Patienten | | | | | | | | | | | | |
| 1 Transmural | 1.31 | 9.1 | 5.9 | 1.21 | 2.0 | 1.5 | 1.12^d | 1.5 | 1.2 | 1.45 | 9.2 | 5.4 |
| 2 Subendokardial | 2.08 | 11.4 | 4.6 | 2.67 ^{a,b} | 4.3 | 0.4 ^b | 1.78 | 7.4 | 3.5 | 1.51 | 14.5 | 8.2 |
| 3 Transmural | 1.77 | 10.7 | 5.4 | 1.43 | 3.5 | 1.4 | 0.57^c | 3.3 | 4.8 | 1.75 | 11.0 | 5.2 |
| 4 Transmural | 1.48 | 11.2 | 6.3 | 1.44 | 3.9 | 2.3 | 0.85^c | 1.6 | 1.6 | 0.91 ^e | 10.0 | 9.1 |
| 5 Transmural | 1.89 | 6.7 | 3.0 | 2.75 | 5.0 | 1.8 | 1.36^d | 5.4 | 3.4 | 1.55 | 16.0 | 8.8 |
| 6 Transmural | 1.76 | 20.0 | 9.6 | 0.86 ^a | 3.8 | 3.8 | 0.90^c | 3.0 | 2.8 | 1.91 | 14.6 | 6.5 |
| 7 Transmural | 2.08 | 3.0 | 1.2 | 0.97 ^a | 2.8 | 2.5 | 0.94^c | 2.5 | 1.7 | 1.23 | 5.1 | 3.5 |
| 8 Transmural | 1.44 | 5.6 | 3.2 | 1.59 | 8.0 | 4.2 | 0.71^c | 2.8 | 3.3 | 1.60 | 16.8 | 8.6 |
| MW | 1.73 | 9.7 | 4.9 | 1.62 | 4.2 | 2.2 | 1.03 | 3.5 | 2.8 | 1.49 | 12.2 | 6.9 |
| SD | 0.29 | 5.1 | 2.5 | 0.72 | 1.8 | 1.3 | 0.39 | 2.0 | 1.2 | 0.31 | 4.0 | 2.1 |

Tabelle 3.13: Phosphokreatin/ γ ATP-ratios und Signal-zu-Rausch-Verhältnis von PCr und γ ATP aller acht Patienten im Vergleich zu den Referenzwerten gesunder Probanden [31]

^a Late Enhancement auch in der Seitenwand

^b Sehr niedriges SNR für γ ATP; dadurch zu hohes Ratio in der Seitenwand

^c Ratio 2xSD unterhalb des Wertes gesunder Probanden [31]

^d Ratio 1x SD unterhalb des Wertes gesunder Probanden [31]

^e Late Enhancement auch im Septum

Ratio = Phosphokreatin/ γ ATP-Verhältnis; SNR = Signal-zu-Rausch-Verhältnis.

Bei fünf der sieben Patienten mit transmuralen Infarkten waren die PCr/ γ ATP-ratios der Hinterwand unterhalb des Cut-off-Wertes von 1,00. Bei den anderen beiden Patienten waren die Verhältnisse verringert, aber nicht unterhalb des Cut-off-Wertes.

Die Abbildungen 3.29 und 3.30 zeigen ³¹P-MR-Spektren von den septalen, vorderen, seitlichen und hinteren Abschnitten des LV und die entsprechenden LE-Bilder. Abbildung 3.29 zeigt ein Beispiel für transmurales Signal-enhancement der Hinterwand. Abbildung 3.30 zeigt ein Bild eines Patienten mit subendokardialem Enhancement der Hinter- und Seitenwand.

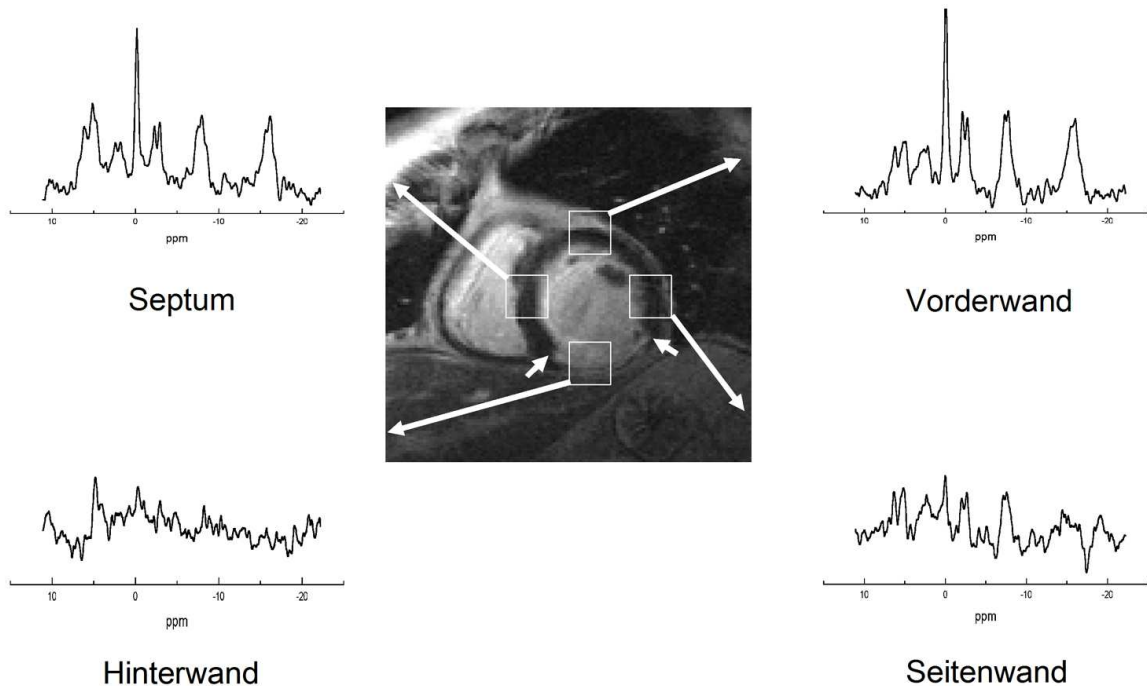


Abbildung 3.29: 60-jähriger männlicher Patient (Patient 7) mit Hinterwandinfarkt und entsprechender transmuraler Signalanhebung (Late Enhancement) der Hinterwand. Die ^{31}P -MR-Spektren (Voxelgröße = 25ml) zeigen nahezu komplett verminderte PCr- und ATP-Amplituden im Voxel der Hinterwand. Die kurzen Pfeile zeigen die Ausdehnung des Infarktes an.

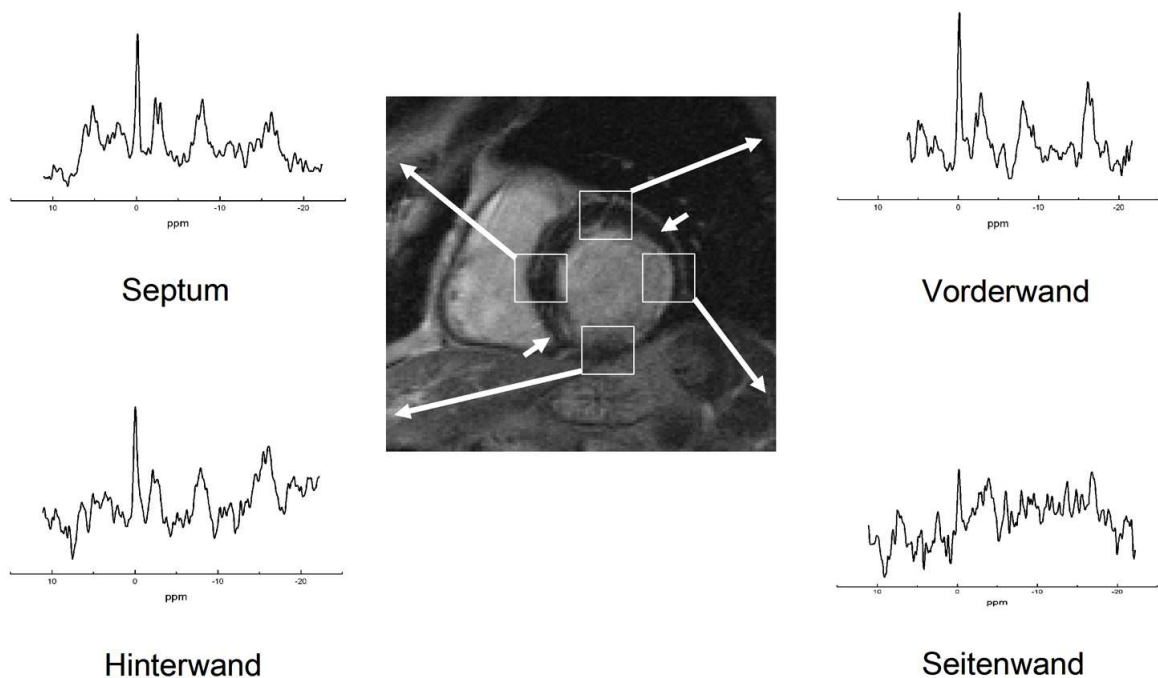


Abbildung 3.30: Ein weiterer 60-jähriger männlicher Patient (Patient 2) mit subendokardialer Signalanhebung der Hinterwand und (noch stärker betont) der Seitenwand des linken Ventrikels. Entsprechend sind die HEP-Amplituden stärker in der Seitenwand als in der Hinterwand reduziert. Die kurzen Pfeile zeigen die Ausdehnung des Infarktes an.

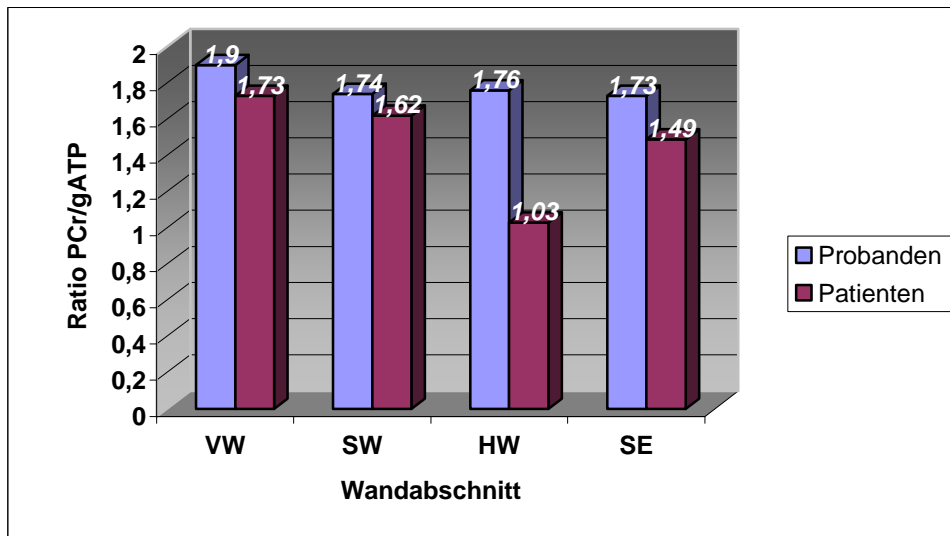


Abbildung 3.31: Visualisierung der Mittelwerte der ratios von Probanden im Vergleich zu Patienten

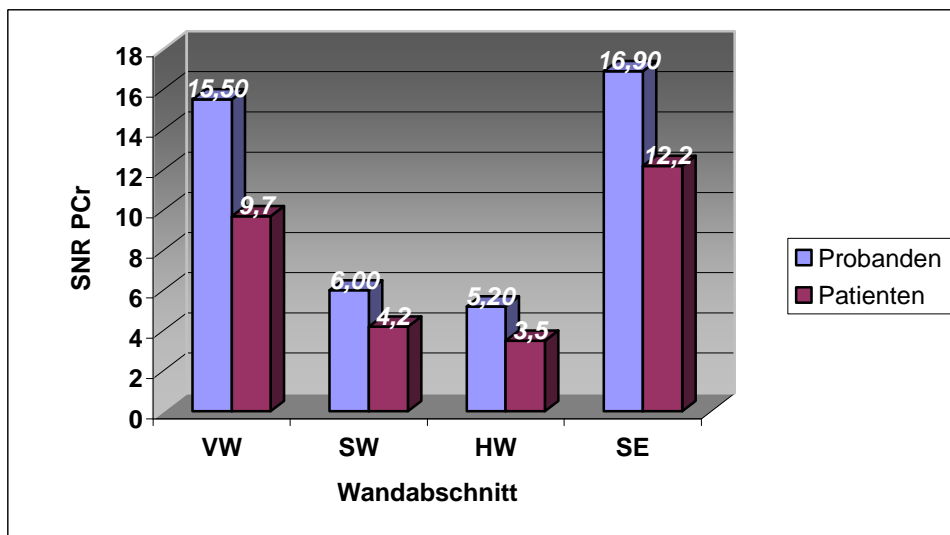


Abbildung 3.32: Visualisierung der Mittelwerte der SNRs für PCr von Probanden im Vergleich zu Patienten

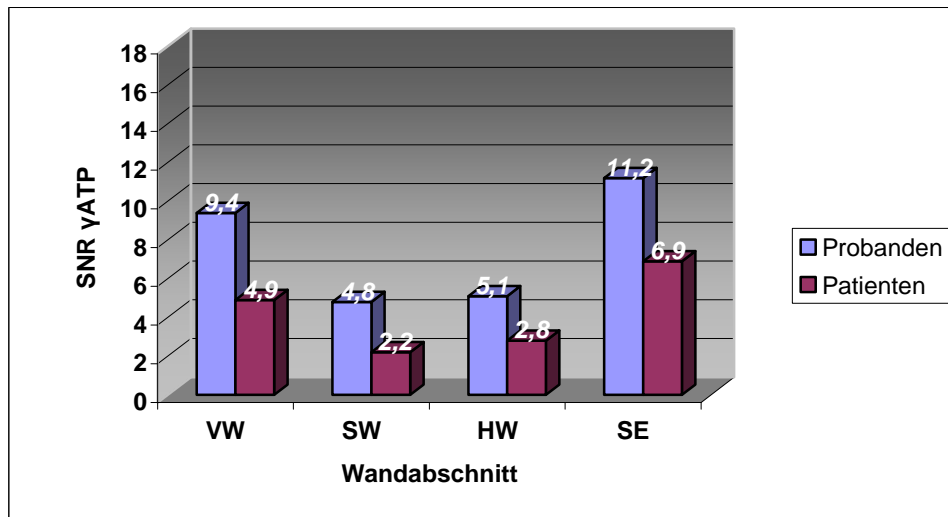


Abbildung 3.33: Visualisierung der Mittelwerte der SNRs für γ ATP von Probanden im Vergleich zu Patienten

3.4 Ergebnisse aus der CINE MRI bei Patienten mit Hinterwandinfarkt

Die Cine MRI bestätigte Wandbewegungsstörungen der Hinterwand des linken Ventrikels bei allen acht Patienten. Die globale linksventrikuläre Funktion war deutlich reduziert (Mittelwert der linksventrikulären Ejektionsfraktion 37,5 % +/- 9). Alle Patienten zeigten ein Late Enhancement in der Hinterwand. Bei vier von acht Patienten war das Late Enhancement auf die Hinterwand beschränkt, bei einem der acht (Patient 4) war zusätzlich ein Teil des Septums beteiligt und bei drei der acht Patienten (Patienten 2, 6 und 7) schloss das Late Enhancement auch die Seitenwand mit ein. Sieben der acht Patienten zeigten Signalanhebungen der Hinterwand, die mindestens 50% der transmuralen Ausdehnung betrug. Ein Patient (Patient 2) hatte nur ein subendocardiales Enhancement in der Hinter- und Seitenwand.

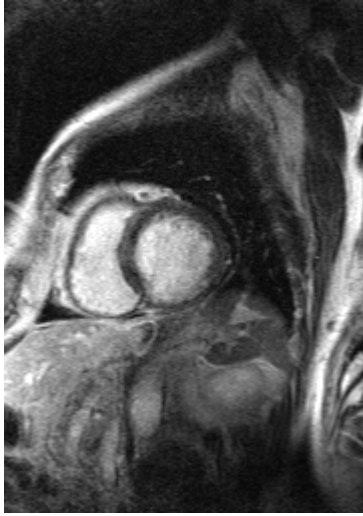
| | Absolute | Normalized | Absolute | Normalized | | Absolute | Normalized |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------|------------------|------------------|
| Patient | EDV- Phase 0 | EDV- Phase 0 | ESV- Phase 6 | ESV- Phase 6 | EF | Stroke Volume | Stroke Volume |
| | ml | | ml | | % | ml | |
| 1 | 135,4 | 80,3 | 64,3 | 38,1 | 52,5 | 71 | 42,1 |
| 2 | 143,8 | 77,5 | 96 | 51,7 | 33,3 | 47,9 | 25,8 |
| 3 | 297 | 144,3 | 216,9 | 105,4 | 26,9 | 80 | 38,9 |
| 4 | 183,3 | 88,2 | 134,3 | 64,6 | 26,7 | 49 | 23,6 |
| 5 | 173,1 | 76 | 95,1 | 41,8 | 45,1 | 78 | 34,3 |
| 6 | 228,1 | 109 | 159,4 | 76,2 | 30,1 | 68,7 | 32,8 |
| 7 | 204,2 | 88 | 121,1 | 52,2 | 40,7 | 83,1 | 35,8 |
| 8 | 124,3 | 53,6 | 68,7 | 29,6 | 44,8 | 55,7 | 24 |
| MW | 186,15 | 89,61 | 119,48 | 57,45 | 37,51 | 66,68 | 32,16 |
| SD | 53,32 | 25,22 | 47,53 | 22,80 | 9,00 | 13,15 | 6,55 |
| Median | 178,20 | 84,15 | 108,55 | 51,95 | 37,00 | 69,85 | 33,55 |
| Min | 124,30 | 53,60 | 64,30 | 29,60 | 26,70 | 47,90 | 23,60 |
| Max | 297,00 | 144,30 | 216,90 | 105,40 | 52,50 | 83,10 | 42,10 |

Tabelle 3.14: Ergebnisse aus der Cine MRI (mit ARGUS-Software analysiert (Version VB31B; Siemens, Erlangen, Deutschland))

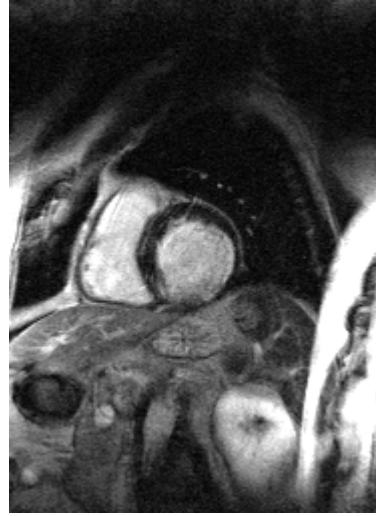
| | Absolute | Normalized | Absolute | Normalized | Absolute | Normalized | |
|---------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------|
| Patient | Cardiac Output | Cardiac Output | Duration Systole | Duration Systole | Duration Diastole | Duration Diastole | Heart Rate |
| | L/min | | msec | %cycle | msec | %cycle | bpm |
| 1 | 4,6 | 2,7 | 300 | 32,4 | 625 | 67,6 | 64,86 |
| 2 | 3,2 | 1,7 | 250 | 27,6 | 657 | 72,4 | 66,15 |
| 3 | 4,8 | 2,3 | 300 | 29,7 | 710 | 70,3 | 59,41 |
| 4 | 3 | 1,4 | 300 | 30,5 | 685 | 69,5 | 60,91 |
| 5 | 7 | 3,1 | 200 | 29,9 | 468 | 70,1 | 89,82 |
| 6 | 5,1 | 2,4 | 240 | 29,5 | 573 | 70,5 | 73,8 |
| 7 | 5,7 | 2,5 | 250 | 28,7 | 620 | 71,3 | 68,97 |
| 8 | 3,8 | 1,7 | 200 | 23 | 670 | 77 | 68,97 |
| MW | 4,65 | 2,23 | 255,00 | 28,91 | 626,00 | 71,09 | 69,11 |
| SD | 1,24 | 0,54 | 39,37 | 2,58 | 71,80 | 2,58 | 8,94 |
| Median | 4,70 | 2,35 | 250,00 | 29,60 | 641,00 | 70,40 | 67,56 |
| Min | 3,00 | 1,40 | 200,00 | 23,00 | 468,00 | 67,60 | 59,41 |
| Max | 7,00 | 3,10 | 300,00 | 32,40 | 710,00 | 77,00 | 89,82 |

Fortsetzung Tabelle 3.14

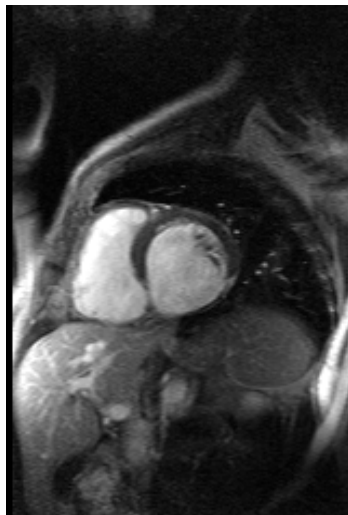
Abbildungen 3.34-3.41: LE-Bilder der Patienten in der kurzen Herzachse



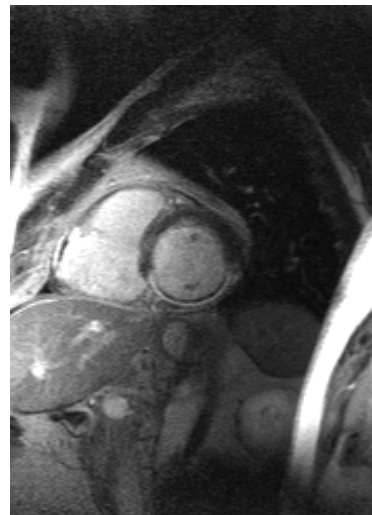
Patient 1: transmural HW



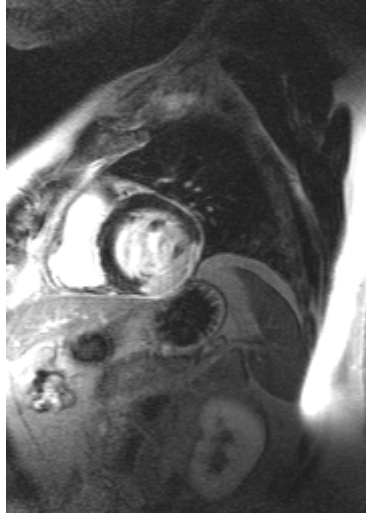
Patient 2: subendocardial SW & transmural HW



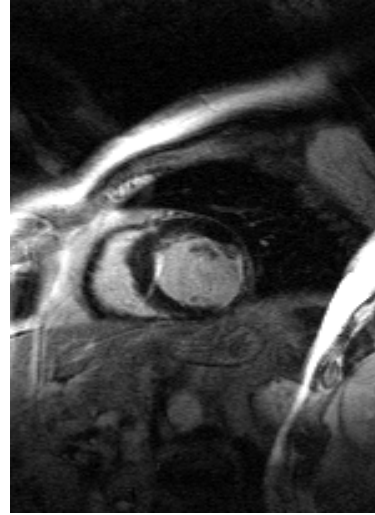
Patient 3: transmural HW



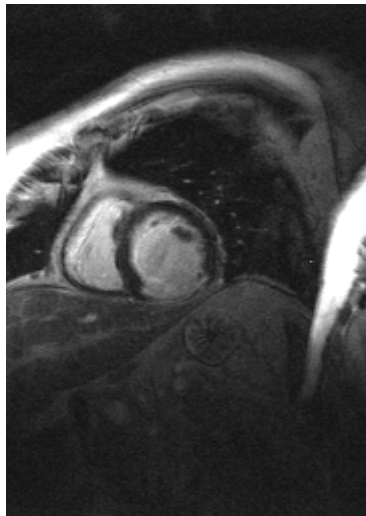
Patient 4: transmural HW & SE



Patient 5: transmural HW



Patient 6: transmural HW & SW



Patient 7: transmural HW & SW



Patient 8: subendocardial HW

4. Diskussion

4.1 Variabilitätsstudien an Probanden

4.1.1 Intraobserver-Variabilität

Bei der Segmentation und weiteren Auswertung der 3D-CSI-Datensätze kann es zu gewissen Abweichungen der Ergebnisse kommen, da die Segmentation der einzelnen Kompartimente teilweise von der subjektiven Bewertung des jeweiligen Untersuchers abhängt. Bisher war allerdings eine Automatisierung dieses Prozesses technisch noch nicht möglich. Für die Intraobserver-Variabilität wurden die 3D-CSI-Datensätze von einem Untersucher zweimalig an verschiedenen Tagen ausgewertet.

Im Rahmen dieser Studie konnten bei 11 gesunden Probanden die Variabilitäten im Mittelwert für PCr mit 2,71% +/- 1,63%, für γ ATP mit 3,36% +/- 2,7% und für PCr/ γ ATP mit 3,86% +/- 3,28% ermittelt werden.

Es zeigte sich, dass die Abweichungen der Ergebnisse im Vergleich zu interindividuellen physiologischen Schwankungen oder anderen Fehlerquellen wie z.B. Bewegungsartefakten bei der Datenaufnahme gering waren [61, 62]. Voraussetzung hierfür war allerdings eine genaue Leitlinie für die Segmentationstechnik (s. 2.5.3.2), die von jedem Untersucher konstant und konsequent angewendet werden musste.

4.1.2 Interobserver-Variabilität

Für die Interobserver-Variabilität wurden jeweils die 3D-CSI-Datensätze bei 11 gesunden Probanden von zwei verschiedenen Untersuchern ausgewertet.

Im Rahmen dieser Studie konnten die Variabilitäten im Mittelwert für PCr mit 2,65% +/- 2,97%, für γ ATP mit 5,90% +/- 5,12% und für PCr/ γ ATP mit 5,83% +/- 5,12% ermittelt werden.

Auch hier waren die Abweichungen der Auswertungsergebnisse bei konsequenter Anwendung o.g. Segmentationsleitlinien in Relation zu physiologischen Schwankungen als gering einzustufen. Erwartungsgemäß zeigten sich die Variabilitäten hierbei allerdings größer als bei der Studie zur

Intraobserver-Variabilität (s. 4.1.1), da der potenzielle Fehler von zwei unterschiedlichen Untersuchern mit entsprechend subjektiven Bewertungskriterien größer war.

4.1.3 Interstudy-Variabilität

Für die Interstudy-Variabilität wurden von 7 gesunden Probanden jeweils zwei 3D-CSI-Datensätze, die an verschiedenen Tagen aufgenommen wurden, von einem Untersucher ausgewertet.

Im Rahmen dieser Studie konnten die Variabilitäten im Mittelwert für PCr mit 8,69% +/- 5,38%, für γ ATP mit 12,48% +/- 13,13% und für PCr/ γ ATP mit 15,55% +/- 8,62% ermittelt werden. Die Daten waren hierbei trotz des kleinen Probandenkollektivs vergleichbar mit einer Studie an Leistungssportlern und gesunden Probanden (n=33, PCr/ γ ATP 11% +/- 5%) [39] sowie einer Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und Niereninsuffizienz (n=8, PCr/ γ ATP 8% +/- 3%) [63].

4.2 Optimierung der Segmentation bei SLOOP an Probanden

Die bisher lange Nachbearbeitungszeit (1,5 bis 2 Stunden), aufgrund der manuellen Segmentation von 48 Schichten, stellte bisher einen limitierenden Faktor für die klinische Anwendung der MR-Spektroskopie dar. Es konnte gezeigt werden, dass auch nach Reduktion auf 1/3 (16 Schichten) der Schichten vergleichbare Ergebnisse ohne signifikante Abweichungen erzielt werden können.

Die damit verbundene verkürzte Bearbeitungszeit (0,4 bis 0,5 Stunden) war ein weiterer Schritt in Richtung Einsetzbarkeit der MR-Spektroskopie im klinischen Alltag.

Zukünftig werden vermutlich aufgrund optimierter Softwarelösungen (teil-) automatisierte Segmentationsprogramme verfügbar sein, die einen Einsatz in der klinischen Diagnostik ermöglichen werden.

4.3 Patientenstudie bei Patienten mit Hinterwandinfarkt

Pathophysiologie

Für die Aufrechterhaltung der Herzmuskelfunktion sind adäquate HEP-Konzentrationen erforderlich. Weiss et al. konnten bereits 1990 den Einfluss myocardialer Ischämie auf den Herzmetabolismus mittels ^{31}P -MRS belegen. Hierbei ließen sich PCr/ATP-ratios von $1,72 \pm 0,15$ bei gesunden Probanden und $1,59 \pm 0,31$ bei Patienten mit nicht-ischämischer Herzkrankheit sowohl in Ruhe als auch bei körperlicher Belastung nachweisen. Bei Patienten mit KHK und ausgeprägter Ischämie aufgrund einer Stenose ($\geq 70\%$) der LAD oder LCA zeigten sich PCr/ATP-ratios von $1,45 \pm 0,31$ in Ruhe und $0,91 \pm 0,24$ bei körperlicher Belastung, welche sich nach 2 Minuten Erholung wieder bei $1,27 \pm 0,38$ stabilisierten. Bei 5 Patienten konnten nach erfolgter Revaskularisation PCr/ATP-ratios von $1,60 \pm 0,20$ in Ruhe und $1,62 \pm 0,18$ bei körperlicher Belastung im Vergleich zu PCr/ATP-ratios von $1,51 \pm 0,19$ in Ruhe und $1,02 \pm 0,26$ bei körperlicher Belastung vor Revaskularisation gemessen werden. Die ^{31}P -MRS konnte als vielversprechende Methode zur Bewertung des pathologischen Herzmetabolismus und periinterventionelles Monitoring-Instrument dargestellt werden [41].

Der Myokardinfarkt wird durch einen wesentlich reduzierten oder komplett sistierenden Blutfluss verursacht. Dies kann derzeit mit dem cardialen MRI oder auch neuerdings der Multi Detektor Computertomographie erfasst werden [64, 65]. Als primäre Folge des reduzierten Blutflusses kommt es zu Veränderungen des Energiemetabolismus. Die Abnahme der PCr-Konzentration geht dem Verlust an Kontraktilität voraus [64]. Langanhaltende Minderperfusion bzw. Sistieren der Perfusion führt zu irreversibel infarziertem Myokard, das wiederum durch das Fehlen von PCr-Signalen charakterisiert ist [66]. Yabe et al. [42] berichteten von deutlich reduzierten PCr/ATP-ratios (-48% im Vergleich zu gesunden Probanden) bei Patienten mit avitalem Myokard. Vergleichbare Ergebnisse fanden sich in einer Studie von Beer et. al. bei Patienten mit Vorderwandinfarkt [67] (-45% im Vergleich zu gesunden Probanden), wobei

sich hier der Verlust mit 62% durch das SNR des PCr und mit 33% durch die ATP-Konzentration ergab. Bei größeren Infarkten (mehrere Wandabschnitte betreffend) war eine Reduktion der PCr/ATP-ratios bis 66% nachweisbar [59]. Diese klinischen Ergebnisse korrelierten sehr gut mit experimentellen Studien, die sowohl eine Reduktion des PCr und Gesamt-Kreatins [9, 65, 68] als auch eine kombinierte Verminderung von PCr (bis 60%) und ATP (bis 52%) im infarzierten Myokard zeigen konnten [69].

In der Frühphase des Infarktes bildet sich zunächst ein Ödem aus [70] und konsekutiv folgt ein Umbauprozess mit zunehmender Wandverdünnung [7]. Das Ausmaß dieser Wandverdünnung hängt dabei von der Vitalität des Myokards ab [49], jedoch lässt sich kein Zusammenhang zwischen Wandverdünnung und dem reduzierten HEP-Metabolismus nachweisen [67].

Ein wichtiger Faktor nach dem Infarkt ereignis ist die Fähigkeit nicht-infarzierter, angrenzender Myokardareale den Verlust an funktionellem Herzmuskelgewebe durch Umbauprozesse zu kompensieren [71]. Experimentelle und auch klinische Studien zeigten in der Frühphase nach Infarkt eine kontraktile Dysfunktion auch in nicht-infarzierten Myokardarealen [71-73]. Die zunehmende linksventrikuläre Dysfunktion wird in diesen Arealen von dickwandigen, in Kollagen eingebetteten Blutgefäßen, begleitet [74]. Experimentelle MRS-Studien wiesen im infarkt-nahen Myokard eine Reduktion des PCr von 31% und der Gesamtaktivität der Kreatin-Kinase von 17% nach [9]. Ferner ließ sich eine Reprogrammierung der CK-Isoenzyme, das heißt reduzierte CK-MM- und mitochondriale CK-Aktivität, nachweisen [68, 75].

In einem tierexperimentellen Ansatz wurden von Nahrendorf et al. [76] nach Ligatur der LCA bei 30 Wistar-Ratten eine Cine-MRI in Ruhe sowie unter i.v.-Dobutamin-Stress in vivo und MR-Koronar-Angiogramme sowie ³¹P-MRS mittels AW-3D-CSI am isolierten Herzen durchgeführt. In dem von der Stenose betroffenen Myokard konnte eine signifikante Reduktion der PCr/ATP-ratios auf 1,09 +/- 0,09 vs. 1,27 +/- 0,08 (nicht betroffenes Myokard) vs. 1,43 +/- 0,08 (Kontrollgruppe) dargestellt werden. Das PCr-Signal im ischämischen Areal (im

Vergleich zum nicht-ischämischen) war um 19,1% +/- 5,7 ($P < 0,05$), das ATP-Signal um 5,8% +/- 2,9 ($P =$ nicht signifikant) verringert. Bezüglich des reduzierten ATP-Signals konnte eine histologische Korrelation zur Ausprägung der Fibrosierung gefunden werden [77]. Im Einklang mit der reduzierten Wandverdickung und der verminderten Perfusion waren die PCr-Signale und die PCr/ATP-ratios im infarzierten Myokard signifikant herabgesetzt. Nahrendorf et al. führten hierfür zwei Erklärungsansätze an: erstens könnten sich vitale Myokardareale in einem chronisch ischämischen Status (Hibernation) befinden [78], zweitens ließe sich die Dysfunktion durch Mikroinfarkte, die das normale Kontraktionsmuster stören, erklären. Ferner wurden im Rahmen dieser Arbeit erstmals MR-Koronar-Angiogramme mit Metaboliten-Karten aus der MRS fusioniert. Zukünftig könnten mit diesem Konzept der Bildüberlagerung der Schweregrad einer Stenosierung charakterisiert und Entscheidungshilfen bezüglich einer geplanten Revaskularisierung erstellt werden. Dadurch ließen sich im Rahmen einer Untersuchung sowohl anatomische als auch metabolische Faktoren berücksichtigen.

Late enhancement

Als nicht-invasive Methoden zur Vitalitätsdiagnostik des Myokards stehen die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) und die Dobutamin-Belastungsechokardiographie zur Verfügung. Allerdings kann keines dieser Verfahren die transmurale Ausdehnung der Vitalität innerhalb der Ventrikelwand präzise erfassen. Kontrastverstärktes MRI mit Gd-DTPA wird bereits seit 1984 [79] zur Herzdiagnostik angewendet.

Die Größe eines Myokardinfarktes und hier vor allem die transmurale Ausdehnung des Infarkts sind von entscheidender Bedeutung für die Einschätzung der eingetretenen Herzmuskelschädigung und der Folgen für den Patienten. Eine präzise Größenbestimmung ist aber bisher nur mit histologischen Mitteln, nämlich einer Nichtanreicherung mit 2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid möglich. Allerdings konnte in Studien gezeigt werden, dass

die Spätaufnahmen nach i.v.-Gabe von Gd-DTPA zu den histologischen Ergebnissen sehr gut korrelieren und lediglich eine leichte Überschätzung der Infarktgröße von 9-11% durch dieses Verfahren erfolgt.

Das sogenannte Late Enhancement bezeichnet eine zeitlich verzögerte Kontrastmittelaufnahme und -anreicherung in geschädigtem Myokardgewebe, welche über eine Veränderung der T1-Relaxivität in der MRT mittels Gradienten-Echo-Sequenzen oder Inversion-Recovery-Sequenzen sichtbar gemacht werden kann. Dieser Sachverhalt wurde erstmals 1986 durch Goldman et al. beschrieben [80]. Deswegen gelten die Spätaufnahmen nach Kontrastmittelgabe als Standard für die nicht-invasive Infarktgrößenbestimmung [81]. Hierbei macht man sich zu Nutze, dass Narbengewebe zwar gadoliniumhaltiges Kontrastmittel aufnimmt, aber im Gegensatz zu dem deutlich besser durchbluteten, vitalen Myokard nur verzögert wieder abgibt. Nach 10-15 Minuten ist das Kontrastmittel aus dem gesunden Myokard bereits wieder ausgewaschen und man erkennt einen guten Kontrast zum Narbengewebe, in dem der wash-out noch nicht stattgefunden hat.

Im Gegensatz zu dieser Methode scheint die Cine-Bildgebung keine geeignete Möglichkeit zu sein, die Infarktgröße zu bestimmen. Zwar lassen sich mit diesem Verfahren sehr gut Areale mit Wandbewegungsstörungen nachweisen und es kann somit der Beurteilung einer Funktionserholung dienen [82], aber diese Areale zeigen nicht immer eine positive Korrelation zu den Spätaufnahmen nach Kontrastmittelgabe. Die wandbewegungsgestörten Areale können größer sein als die Infarktnarbe, oder sogar in Bereichen liegen, in denen es zu keiner Kontrastmittelaufnahme kommt. Das liegt daran, dass nicht nur irreversibel geschädigte, also avitale Zellen, zu einer Funktionseinschränkung führen, sondern auch vitale Zellen, die geschockt sind oder sich „im Tiefschlaf“ (Hibernation) befinden, zu Wandbewegungsstörungen führen können. Solche vitalen aber geschockten Zellen werden von den späten Kontrastmittelaufnahmen nicht erfasst, sehr wohl aber durch die Funktionsdiagnostik mittels Cine-MRT. Diese Tatsache ist von entscheidender klinischer Relevanz.

Patienten mit solchen vitalen Zellen können von Revaskularisierungsmaßnahmen profitieren, da diese Zellen die Möglichkeit haben, sich bei wiederhergestellter Energiezufuhr zu erholen [83].

Kim et al. konnten hier die Überlegenheit dieser Technik gegenüber o.g. Verfahren mittels Hyperenhancement bei Patienten nach Myokardinfarkt mit geplanter Revaskularisierung zeigen. Myokardareale, die ein ausgeprägtes Hyperenhancement aufwiesen, erreichten auch nach der Revaskularisierung eine geringere oder keine Kontraktilität mehr. Die Wahrscheinlichkeit für eine funktionelle Verbesserung in Regionen ohne Hyperenhancement wurde mit 86% in Segmenten mit zumindest schwerer Hypokinesie und 100% in Segmenten mit Akinesie oder Dyskinesie ermittelt [81]. Einen entscheidenden Schritt in Richtung klinischer Routinediagnostik stellte die Einführung segmentierter IR-GRE-Sequenzen wie z.B. segmented inversion-recovery turboFLASH durch Simonetti 2001 dar. Mittels dieser Sequenz waren im Tiermodell die Signalintensitäten im Infarktareal um 1080 % +/- 214 höher als im normalen Myokard. Bei Patienten lagen die Signalintensitätsunterschiede bei 485 % +/- 43 [84].

Ein deutlicher Vorteil gegenüber anderen diagnostischen Methoden ist die Möglichkeit, die Infarktgröße schnell und einfach mit den Spätaufnahmen nach Kontrastmittelgabe zu bestimmen. In Kombination mit der Cine-MRT und dem Nachweis von wandbewegungsgestörten Arealen ist eine Vitalitätsdiagnostik möglich. Die Frage, ob der Patient von Revaskularisierungsmaßnahmen profitieren würde, weil noch vitale Zellen vorhanden sind, kann eindeutig im positiven Sinne beantwortet werden. Auch eine Verlaufsbeurteilung, nach erfolgter Revaskularisierung, des Infarktareals und eventueller Umbauvorgänge im restlichen gesunden Myokard ist wegen der Möglichkeit der standardisierten Untersuchung sinnvoll [85].

Im Rahmen dieser Arbeit wurden anhand der LE-Bildgebung Infarktlokalisierung und -ausdehnung bestimmt sowie anschließend die ^{31}P -Spektren aus diesen Arealen akquiriert.

Klinische MR-Spektroskopie

Kalil-Filho et al. zeigten in einer Studie [86] an Patienten mit einem Vorderwandinfarkt nach Revaskularisierung normale PCr/ATP-ratios im sogenannten „Stunned Myocardium“ [87, 88]. Hierbei wurden 29 Patienten nach erfolgreicher Revaskularisierung im Mittel 4 Tage nach Infarkt und hiervon 21 im Follow-up von im Mittel 39 Tagen im Rahmen einer ^{31}P -MRS untersucht. 8 gesunde Probanden dienten als Kontrollgruppe. Die PCr/beta-ATP-ratios waren bei allen Patienten in der Erstuntersuchung und im Follow-up sowie bei den Probanden vergleichbar (1,51 +/- 0,17 vs. 1,53 +/- 0,17 vs. 1,61 +/- 0,18). Eine Korrelation zwischen Wandbewegungs-Scores des Myokards und PCr/beta-ATP-ratios konnte nicht festgestellt werden.

Die zunächst verminderte Kontraktilität des Myokards verbesserte sich im Follow-up spontan nach frühzeitiger Revaskularisierung. Die Ergebnisse zeigten entsprechende Übereinstimmung mit experimentellen Studien an isolierten Herzen [89-91].

Limitierend wirkte sich die fehlende Differenzierbarkeit zwischen subendocardialem und subepicardialem Gewebe aus. Ferner konnten Partialvolumen-Effekte durch Skelettmuskulatur, Blut im Ventrikel und gesundes Myokard nicht ausgeschlossen werden. Außerdem wurden zur Quantifizierung des Herzmetabolismus PCr/beta-ATP-ratios und nicht Absolut-Konzentrationen oder HEP-Syntheseraten, die nur mit Hochfeld-Systemen (4 Tesla) gemessen werden können [92], verwendet.

Johnson et al. konnten das kardiovaskuläre Outcome bei Frauen ohne Koronare Herzerkrankung aber pathologischen Veränderungen in der MRS vorhersagen. Hierbei wurden 60 Frauen ohne KHK/normale MRS (Gruppe 1), 14 Frauen ohne KHK/pathologische MRS (Gruppe 2) und 352 Frauen mit KHK (Gruppe 3) als Referenzgruppe untersucht. Eine Reduktion des PCr/ATP-ratio

von 1% erhöhte das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis (Tod, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, andere Gefäßerkrankungen und instabile Angina pectoris) um 4%. Die Frauen aus Gruppe 1 hatten hierbei die höchste kumulative 3-Jahres-Rate ohne kardiovaskuläres Ereignis (87%), gefolgt von den Frauen aus Gruppe 2 (57%) und Gruppe 3 (52%). Die Studie offenbarte, dass Patientinnen ohne KHK, jedoch mit pathologischen Veränderungen in der MRS, zukünftig Symptome präsentieren, die zur stationären Wiederaufnahme, wiederholten Koronarangiographien und höheren funktionellen Einschränkungen, verbunden mit höheren Kosten, führen.

Eine ausgeprägte Verminderung des PCr/ATP-ratios unter Belastung zeigte sich als signifikanter Prognosefaktor für ein ungünstiges kardiovaskuläres Outcome, unabhängig vom Vorliegen einer KHK oder ihrer Risikofaktoren [93].

In einer Patientenstudie zeigten Beer et al. eine Korrelation zwischen reduzierten PCr/ATP-ratios und nicht reversiblen Wandbewegungsstörungen nach erfolgter Revaskularisierung im Rahmen eines Vorderwandinfarktes. Die Patienten mit avitalem Myokard der Vorderwand (n=15) hatten niedrigere PCr/ATP-ratios (0,81 +/- 0,60) im Vergleich zur Patientengruppe (n=15) mit vitalem Myokard der Vorderwand (1,17 +/- 0,25) [67].

In den letztgenannten Studien [67, 86, 93] konnte jedoch meist nur eine grobe räumliche Auflösung erreicht werden und die Untersuchungen beschränkten sich auf anteroseptale Herzareale. Eine Erfassung der spulernen Seitenwand bzw. Hinterwand mittels ³¹P-MRS war aufgrund des suboptimalen SNR bisher nicht möglich.

MRS-Lokalisationsverfahren: AW-CSI

Mittels AW-CSI [11] konnten im Rahmen dieser Studie erstmals pathologische Veränderungen des Herzstoffwechsels im Bereich Hinterwand und Seitenwand bei Patienten mit transmuralen oder subendokardialen Myokardinfarkten nachgewiesen werden. In den bisher veröffentlichten Arbeiten war aufgrund des

SNR die ^{31}P -MRS auf die spulennah gelegenen anteroseptalen Anteile des linken Ventrikels limitiert [9, 66, 68, 94].

Die Akquisitionsgewichtung ermöglichte die Erfassung von metabolischen Veränderungen beim posterioren Myokardinfarkt. Dabei war die Ausdehnung des transmuralen Late Enhancement (LE) mit einer signifikanten Reduktion des PCr/ γ ATP-ratios verbunden (5 von 7 Patienten in dieser Studie hatten einen Cut-off-Wert von 1,00). Ferner lagen die gemittelten PCr/ γ ATP-ratios auch in den anderen Abschnitten des linksventrikulären Myokards unter den Referenzwerten der gesunden Probanden [31], allerdings war die Reduktion im Bereich der Hinterwand signifikant höher. Die Akquisitionsgewichtung reduzierte die negative Kontamination, verbesserte das SNR um den Faktor 1,2-1,3 und reduzierte dabei die Standardabweichung der PCr/ γ ATP-ratios [11, 30]. Diese Technik basiert auf einer Wichtung des k-Raumes mit einer Hanning-Funktion als Filter.

Die vorliegende Studie konnte entsprechend, analog zu zahlreichen bisherigen Studien (diese allerdings auf die anteroseptalen Herzregionen limitiert) [10, 42, 59, 86, 95], reduzierte PCr/ γ ATP-ratios in der infarzierten Herzhinterwand des linken Ventrikels zeigen. Aktuelle experimentelle Studien wiesen im komplett infarzierten Myokard nur vernachlässigbar geringe HEP-Konzentrationen nach [9, 66, 94]. Besonders wichtig in unserer Studie war die Charakterisierung der infarzierten Herzmuskulatur mit den Daten und der Bildgebung mittels Late Enhancement [96]. Ausdehnung (transmural vs. subendokardial) und Lage des infarzierten Myokards konnten somit präzise bestimmt werden [50].

Limitierend in der vorliegenden Studie war die Tatsache, dass rechteckige Voxel zu einer substantiellen Kontamination durch Blut oder angrenzendes Gewebe führen können. Dieser Effekt kann durch eine Wandverdünnung, als Folge des Myokardinfarktes, noch weiter verstärkt werden. Allerdings wurden in diese Studie nur Patienten in der Frühphase nach Infarkt ereignis (2 Wochen nach Infarkt) eingeschlossen, bei denen der Prozess der Wandverdünnung gerade erst begonnen hatte [49, 97]. Ferner zeigten die ^{31}P -Spektren aus der

Herzhinterwand nur mäßige 2,3-Diphosphoglycerat-Signale als Indikator für eine Blutkontamination.

Eine weitere Einschränkung der Studie ist die Fokussierung auf Metaboliten-Verhältnisse. Jüngste experimentelle sowie klinische Studien haben gezeigt, dass die alleinige Untersuchung der Metaboliten-Verhältnisse das tatsächliche Ausmaß der Metaboliten-Verschiebung im Rahmen der ischämischen Herzkrankheit unterbewertet [98]. In der Vergangenheit wurden jedoch verschiedene Versuche unternommen, diese Limitationen zu überwinden [44, 58]. Bedauerlicherweise konnten, aufgrund der vorhandenen technischen Möglichkeiten, in bisherigen Studien nur Metaboliten-Konzentrationen aus dem gesamten linken Ventrikel gemessen werden [99].

Derzeit stellt die in dieser Studie angewandte Technik (relative Quantifizierung mittels Metaboliten-ratios) den effektivsten Ansatz für die Bewertung regionaler Unterschiede im Energiemetabolismus der ischämischen Herzkrankheit dar. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass nur transmurale Infarkte identifiziert werden können, wohingegen subendokardiale Infarkte nicht mit einer wesentlichen Reduktion der HEP-Konzentrationen assoziiert sind. Dies beruht wahrscheinlich auf der eingeschränkten Ortsauflösung der aktuellen MRS-Technologie. Die AW-MRS erweitert die Einsatzmöglichkeiten der ³¹P-MRS, so dass nun auch der posteriore Anteil des Myokards hinsichtlich eines pathologisch veränderten Metabolismus erstmals untersucht werden konnte.

Vergleich Late Enhancement vs. MRS

Mittels Late Enhancement lassen sich Infarktlokalisierung und -ausdehnung nichtinvasiv bestimmen [81]. Allerdings sind keine validen Aussagen zur Situation des remote myocardium oder des remodeling nach Infarkt möglich. Die ³¹P-MRS erlaubt dagegen bereits in der Frühphase nach dem Infarkt ereignis die Detektion von Umbauprozessen im Rahmen des remodeling sowie des remote myocardium. Außerdem erlaubt die MRS eine Bewertung des stunned oder hibernating myocardium, wohingegen in den Late Enhancement Bildern hier keine pathologischen Befunde erhoben werden

können. Im Rahmen dieser Arbeit wurden erstmals beide Verfahren kombiniert angewendet. Korrespondierend zu Arealen mit LE konnten signifikante Einschränkungen des Energiestoffwechsels nachgewiesen werden. Ein Teil der Patienten zeigte allerdings über die LE-positiven Areale hinausreichende energetische Veränderungen. Folgestudien mit größeren Patientenzahlen sind notwendig, um abzuschätzen, inwieweit hier ein Zusammenhang mit Remodeling-Prozessen gegeben ist.

4.4 Klinische Möglichkeiten

Die ^{31}P -MRS ist aktuell die einzige verfügbare nicht-invasive Methode mit der der Herzmetabolismus ohne radioaktive Tracer untersucht werden kann. MRS ermöglicht Einblicke in die Energetik der ischämischen Herzkrankheit, des Herzinfarkts, der hypertrophen Kardiomyopathie oder auch der Herzklappenfehler. Ferner kann die Methode zur Überwachung des Therapieerfolgs o.g. Krankheiten genutzt werden. Gegenwärtig wird die MR-Spektroskopie, aufgrund der geringen räumlichen und zeitlichen Auflösung sowie der geringen Reproduzierbarkeit, jedoch nur in der Forschung angewendet.

Die Einführung von MRT-Systemen höherer Feldstärke, z.B. 7 Tesla, wird vermutlich eine Optimierung der Auflösung und Reproduzierbarkeit ermöglichen und damit die ^{31}P -MRS in die klinische Diagnostik integrieren können [100].

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich neben der methodischen Weiterentwicklung und Standardisierung der MRS mit einem direkten Vergleich MR-tomographischer (LE) und MR-spektroskopischer (AW-CSI) Techniken zur Detektion von Infarktfolgen. Hierbei konnte durch die simultane Anwendung von MRS und Late Enhancement, ein bereits in der klinischen Infarkt Diagnostik etabliertes Verfahren, die Aussagekraft der MR-Spektroskopie in Bezug auf die Infarktlokalisierung validiert werden.

Ein wesentlicher Vorteil der MRS gegenüber dem Late Enhancement besteht darin, dass bereits frühzeitig pathologische Veränderungen des Metabolismus in Arealen wie dem remote, stunned oder hibernating myocardium detektiert werden können. Letztere demarkieren sich nicht beim LE.

Unter Etablierung eines Segmentationsalgorithmus konnten sehr niedrige Variabilitäten bei dem verwendeten Quantifizierungsprogramm („SLOOP“) erreicht werden. Zusätzlich gelang es durch systematische Analysen die für die Auswertung der MRS benötigten Nachbearbeitungszeiten drastisch zu verkürzen.

Als klinische Anwendung erfolgte die Bestimmung des kardialen Metabolismus mittels akquisitionsgewichteter ³¹P-3D-CSI bei Patienten mit Hinterwandinfarkt. Damit konnten erstmalig spulenerne Myokardareale (Hinterwand) hinsichtlich Veränderungen im Metabolismus erfasst werden. Veränderte PCr/γATP-ratios wurden bei Infarktpatienten gegenüber einem Kollektiv herzgesunder Probanden gefunden. Eine exakte Lokalisation der untersuchten Infarkte und damit eine Validierung der spektroskopischen Datenanalyse wurden durch den Vergleich mit den simultan aufgenommenen Late Enhancement Bildern möglich.

Damit eröffnet sich in Verbindung mit zunehmend zur Verfügung stehenden Hochfeldgeräten (3T und mehr) für die MRS der Weg zu einem wichtigen

klinischen Diagnostikwerkzeug zur Bestimmung von Prognoseparametern bei kardialen Erkrankungen.

Anhang

I. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------------|---|
| 2,3-DPG | 2,3-Diphosphoglycerat |
| 2D | 2-dimensional |
| ³¹P | Phosphor-Isotop mit 31 Nukleonen |
| 3D | 3-dimensional |
| 3D-CSI | 3D-chemical shift imaging |
| ADP | Adenosindiphosphat |
| AMP | Adenosinmonophosphat |
| ANP | Atriales Natriuretisches Peptid |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| AW | Acquisition Weighted, akquisitionsgewichtet |
| BMI | Body-Mass-Index |
| CK | Creatinkinase |
| CO | Cardiac Output |
| COPD | Chronic Obstructive Pulmonary Disease |
| CSI | Chemical Shift Imaging |
| DCM | Dilatative Cardiomyopathie |
| DPG | Diphosphoglycerat |
| DRESS | depth-resolved surface coil spectroscopy |
| EDV | Enddiastolisches Volumen |
| EF | Ejektionsfraktion |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ESMRMB | European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology |
| ESV | Endsystolisches Volumen |
| FAST | Fast Acquired Steady state Technique |
| FID | free induction decay, freier Induktionszerfall |
| FOV | field of view, Bildfeld |
| Frc-1-P | Fructose-1-Phosphat |
| FT | Fouriertransformation |
| Glc-6-P | Glucose-6-Phosphat |
| HCM | Hypertrophische Cardiomyopathie |
| HEP | Hochenergetische Phosphate |
| HF | Hochfrequenz |
| HHD | Hypertensive Herzkrankheit |
| HI | Herzindex |
| HMV | Herzminutenvolumen |
| HW | Herzhinterwand |

| | |
|---------------|---|
| HZV | Herzzeitvolumen |
| ICD-10 | International Classification of Diseases |
| IDL | Interactive Data Language |
| IMP | Inositolmonophosphat |
| ISIS | Image-Selected In vivo Spectroscopy |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| LAD | Left Anterior Descending (artery) |
| LCA | Left Coronary Artery |
| LE | Late Enhancement |
| LV | Linksventrikuläre Funktion |
| LVEDV | Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen |
| LVESV | Linksventrikuläres Endsystolisches Volumen |
| LVH | Linksventrikuläre Hypertrophie |
| MAP | Multiangle Probe |
| mATP | Mittleres ATP |
| MHz | Megahertz |
| MR | Magnetresonanz |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging |
| MRS | Magnetresonanz-Spektroskopie |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MRUI | Magnetic Resonance User Interface |
| MV | Metabolitenverhältnis |
| NAD | Nicotinamidadenindinucleotid |
| NAD+ | Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid |
| NADP | Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat |
| NMR | Nuclear Magnetic Resonance |
| NOE | Nuclear Overhauser Enhancement |
| NYHA | New York Heart Association |
| PCr | Phosphocreatin |
| PDE | Phosphodiester |
| PET | Positron Emission Tomography |
| Pi | Anorganisches Phosphat |
| PME | Phosphomonoester |
| PPA | Phenylphosphorsäure |
| ppm | parts per million |
| PSF | Point Spread Function |
| RFS | Resonanzfrequenzspektrum |
| SD | Standardabweichung |

| | |
|--------------|---|
| SE | Herzseptum |
| SLOOP | spatial localization with optimal pointspread function |
| SNR | Signal to Noise Ratio |
| SRF | <i>Spatial Response Function</i> |
| STEAM | Stimulated Echo Acquisition Mode |
| SV | Schlagvolumen |
| SW | Herzseitenwand |
| SW | Standardabweichung |
| T | Tesla |
| TE | Time of Echo |
| TR | Time of Repetition |
| Voxel | „Volumenpixel“ zusammengesetzt aus <i>volumetric</i> und <i>pixel</i> |
| vs. | versus |
| VW | Herzvorderwand |

II. Referenzen

1. Neubauer, S., *The failing heart--an engine out of fuel*. N Engl J Med, 2007. 356(11): p. 1140-51.
2. McMurray, J.J. and M.A. Pfeffer, *Heart failure*. Lancet, 2005. 365(9474): p. 1877-89.
3. *Sterbefälle insgesamt 2006 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)*. Statistisches Bundesamt Deutschland, 2006.
4. Marwick, T.H., *The viable myocardium: epidemiology, detection, and clinical implications*. Lancet, 1998. 351(9105): p. 815-9.
5. *Heart Attack and Angina Statistics*. American Heart Association, 2004. <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4591>.
6. Glasser, S.P., *The time course of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 1997. 80(4): p. 506-7.
7. Zhang, J., et al., *Functional and bioenergetic consequences of postinfarction left ventricular remodeling in a new porcine model. MRI and 31 P-MRS study*. Circulation, 1996. 94(5): p. 1089-100.
8. Cleland, J., *Guidelines for the diagnosis of heart failure*. European Heart Journal, 1995. 16: p. 741-751.
9. Neubauer, S., et al., *Impairment of energy metabolism in intact residual myocardium of rat hearts with chronic myocardial infarction*. J Clin Invest, 1995. 95(3): p. 1092-100.
10. Beer, M., et al., *Altered energy metabolism after myocardial infarction assessed by 31P-MR-spectroscopy in humans*. Eur Radiol, 2000. 10(8): p. 1323-8.

11. Pohmann, R. and M. von Kienlin, *Accurate phosphorus metabolite images of the human heart by 3D acquisition-weighted CSI*. *Magn Reson Med*, 2001. 45(5): p. 817-26.
12. von Kienlin, M. and R. Mejia, *Spectral localization with optimal pointspread function*. *Magn Reson*, 1991. 94: p. 268-287.
13. Reiser, M., Semmler W., *Magnetresonanztomographie*. 2 ed. 1997: Springer Verlag. S. 7.
14. Reiser, M., Semmler W., *Magnetresonanztomographie*. 2 ed. 1997: Springer Verlag. 17-18.
15. Reiser, M., Semmler W., *Magnetresonanztomographie*. 2. ed. 1997: Springer Verlag. S. 24-25.
16. Mukherji, S.K., *Clinical Applications of MT Spectroscopy*. 1 ed. 1998. S. 6-8.
17. Mukherji, S.K., *Clinical Applications of MT Spectroscopy*. 1 ed. 1998. S. 8-11.
18. Reiser, M., Semmler W., *Magnetresonanztomographie*. 2 ed. 1997: Springer Verlag. S. 25-27.
19. Neubauer, S., et al., *31P magnetic resonance spectroscopy in dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. Altered cardiac high-energy phosphate metabolism in heart failure*. *Circulation*, 1992. 86(6): p. 1810-8.
20. Neubauer, S., et al., *Contributions of 31P-magnetic resonance spectroscopy to the understanding of dilated heart muscle disease*. *Eur Heart J*, 1995. 16 Suppl O: p. 115-8.
21. Lamb, H.J., et al., *Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardial metabolism*. *Circulation*, 1999. 99(17): p. 2261-7.
22. Roth, K., *NMR-Tomographie und -Spektroskopie in der Medizin*. 1984, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
23. Hillenbrand, H., *31 P-Magnetresonanztomographie des Myokards bei Patienten mit Koronarer Herzerkrankung und Dilatativer Kardiomyopathie*. 5/1993: 11, Universität Würzburg.
24. Pohmann, R., M. von Kienlin, and A. Haase, *Theoretical evaluation and comparison of fast chemical shift imaging methods*. *J Magn Reson*, 1997. 129(2): p. 145-60.
25. Kolem H, et al., *Nuclear Overhauser Enhancement and Proton Decoupling in Phosphorus Chemical Shift Imaging of the Heart, in Cardiovascular Applications of Magnetic Resonance*. 1993, Kisco, New York: Futura Publishing, Company, Inc. p. 417-426.
26. Bottomley, P.A. and C.J. Hardy, *Proton Overhauser enhancements in human cardiac phosphorus NMR spectroscopy at 1.5 T*. *Magn Reson Med*, 1992. 24(2): p. 384-90.
27. Böcker, J., *Spektroskopie: instrumentelle Analytik mit Atom- und Molekülspektrometrie*. 1997, Würzburg: Vogel Verlag.
28. Bachert-Baumann, P., et al., *In vivo nuclear Overhauser effect in 31P-(1H) double-resonance experiments in a 1.5-T whole-body MR system*. *Magn Reson Med*, 1990. 15(1): p. 165-72.
29. Brown, T.R., B.M. Kincaid, and K. Ugurbil, *NMR chemical shift imaging in three dimensions*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1982. 79(11): p. 3523-6.

30. Kostler, H., et al., [*31P-MR spectroscopy of all regions of the human heart at 1.5 T with acquisition-weighted chemical shift imaging*]. *Rofo*, 2001. 173(12): p. 1093-8.
31. Kostler, H., et al., [*31P-MR spectroscopy of all regions of the human heart at 1.5 T with acquisition-weighted chemical shift imaging*]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*, 2001. 173(12): p. 1093-8.
32. Löffler, P., *Biochemie und Pathobiochemie*. 6 ed. 1998. S. 959ff.
33. Ten Hove, M. and S. Neubauer, *MR spectroscopy in heart failure--clinical and experimental findings*. *Heart Fail Rev*, 2007. 12(1): p. 48-57.
34. Wan B, D., Duszynski J, Salama G, LaNoue K, *The Influence of Cardiac Work on the Electrical Potential Gradient Across the Mitochondrial Inner Membrane, in Cardiovascular Applications of Magnetic Resonance*. Futura Publishing, 1993: p. 247-260.
35. Bottomley, P.A., E. Atalar, and R.G. Weiss, *Human cardiac high-energy phosphate metabolite concentrations by 1D-resolved NMR spectroscopy*. *Magn Reson Med*, 1996. 35(5): p. 664-70.
36. Conway, M.A., et al., *Detection of low phosphocreatine to ATP ratio in failing hypertrophied human myocardium by 31P magnetic resonance spectroscopy*. *Lancet*, 1991. 338(8773): p. 973-6.
37. Ingwall, J.S., *Phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy of cardiac and skeletal muscles*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1982. 242(5): p. H729-H744.
38. Beer, M., et al., [*MR imaging and MR spectroscopy for characterization of cardiomyopathies in adolescents - preliminary results*]. *Rofo*, 2007. 179(9): p. 932-7.
39. Perseghin, G., et al., *Effect of the sporting discipline on the right and left ventricular morphology and function of elite male track runners: a magnetic resonance imaging and phosphorus 31 spectroscopy study*. *Am Heart J*, 2007. 154(5): p. 937-42.
40. Classen, D., Kochsiek, *Innere Medizin*. 2 ed. 1993: Urban & Schwarzenberg. S. 980-985.
41. Weiss, R.G., et al., *Regional myocardial metabolism of high-energy phosphates during isometric exercise in patients with coronary artery disease*. *N Engl J Med*, 1990. 323(23): p. 1593-600.
42. Yabe, T., et al., *Quantitative measurements of cardiac phosphorus metabolites in coronary artery disease by 31P magnetic resonance spectroscopy*. *Circulation*, 1995. 92(1): p. 15-23.
43. Pohost, G.M., *Is 31P-NMR spectroscopic imaging a viable approach to assess myocardial viability?* *Circulation*, 1995. 92(1): p. 9-10.
44. Neubauer, S., *High-Energy Phosphate Metabolism in Normal Hypertrophied and Failing Human Myocardium*. *Heart Failure Reviews*, 1999. 4: p. 269-280.
45. Diamant, M., et al., *Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 42(2): p. 328-35.
46. Scheuermann-Freestone, M., et al., *Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes*. *Circulation*, 2003. 107(24): p. 3040-6.

47. Laser, A., et al., *Regional biochemical remodeling in non-infarcted tissue of rat heart post-myocardial infarction*. J Mol Cell Cardiol, 1996. 28(7): p. 1531-8.
48. Ertl, G., P. Gaudron, and K. Hu, *Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental and clinical studies*. Basic Res Cardiol, 1993. 88 Suppl 1: p. 125-37.
49. Sandstede, J.J., et al., *Detection of myocardial viability by low-dose dobutamine Cine MR imaging*. Magn Reson Imaging, 1999. 17(10): p. 1437-43.
50. Sandstede, J.J., et al., *Analysis of first-pass and delayed contrast-enhancement patterns of dysfunctional myocardium on MR imaging: use in the prediction of myocardial viability*. AJR Am J Roentgenol, 2000. 174(6): p. 1737-40.
51. Van den Boogaart A, et al., *MRUI: A graphical user interface for accurate routine MRS data analysis*. ESMRMB. 13th Annual Meeting, 1996: p. 318.
52. Vanhamme, L., A. van den Boogaart, and S. Van Huffel, *Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge*. J Magn Reson, 1997. 129(1): p. 35-43.
53. *Matlab*, The Mathh Works G, Unterföhring, Deutschland.
54. *IDL*, Research Systems IU.
55. von Kienlin, M., *Empfindlichkeit und Ortsauflösung in der lokalisierten NMR-Spektroskopie, Habilitation, in Fakultät für Physik und Astronomie*. 1996, Universität Würzburg.
56. Bottomley, P.A. and R. Ouwerkerk, *Optimum flip-angles for exciting NMR with uncertain T1 values*. Magn Reson Med, 1994. 32(1): p. 137-41.
57. Beer, M., et al., *Bestimmung von NOE-Korrekturfaktoren für die 31P-Spektroskopie des Herzens, in Proceedings of the 79th Deutscher Röntgenkongress*. 1998: Wiesbaden, Germany.
58. Bottomley, P.A., *MR spectroscopy of the human heart: the status and the challenges*. Radiology, 1994. 191(3): p. 593-612.
59. Beer, M., et al., *(31)P-MR Spectroscopy for the evaluation of energy metabolism in intact residual myocardium after acute myocardial infarction in humans*. Magma, 2001. 13(2): p. 70-5.
60. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement*. Lancet, 1986. 1(8476): p. 307-10.
61. Lamb, H.J., et al., *Reproducibility of human cardiac 31P-NMR spectroscopy*. NMR Biomed, 1996. 9(5): p. 217-27.
62. Doyle, V.L., F.A. Howet, and J.R. Griffiths, *The effect of respiratory motion on CSI localized MRS. Cooperative Group on MR Applications to Cancer*. Phys Med Biol, 2000. 45(8): p. 2093-104.
63. Perseghin, G., et al., *Cross-sectional assessment of the effect of kidney and kidney-pancreas transplantation on resting left ventricular energy metabolism in type 1 diabetic-uremic patients: a phosphorous-31 magnetic resonance spectroscopy study*. J Am Coll Cardiol, 2005. 46(6): p. 1085-92.
64. Mahnken, A.H., et al., *Dynamic multi-section CT imaging in acute myocardial infarction: preliminary animal experience*. Eur Radiol, 2006. 16(3): p. 746-52.

65. Nikolaou, K., et al., *Assessment of myocardial perfusion and viability from routine contrast-enhanced 16-detector-row computed tomography of the heart: preliminary results*. *Eur Radiol*, 2005. 15(5): p. 864-71.
66. von Kienlin, M., et al., *Three-dimensional 31P magnetic resonance spectroscopic imaging of regional high-energy phosphate metabolism in injured rat heart*. *Magn Reson Med*, 1998. 39(5): p. 731-41.
67. Beer, M., et al., *Energetic differences between viable and non-viable myocardium in patients with recent myocardial infarction are not an effect of differences in wall thinning- a multivoxel (31)P-MR-spectroscopy and MRI study*. *Eur Radiol*, 2007. 17(5): p. 1275-1283.
68. Sanbe, A., et al., *Regional energy metabolism of failing hearts following myocardial infarction*. *J Mol Cell Cardiol*, 1993. 25(9): p. 995-1013.
69. Rehr, R.B., et al., *Differentiation of reperfused-viable (stunned) from reperfused-infarcted myocardium at 1 to 3 days postreperfusion by in vivo phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy*. *Am Heart J*, 1991. 122(6): p. 1571-82.
70. Stork, A., et al., *Characterization of the peri-infarction zone using T2-weighted MRI and delayed-enhancement MRI in patients with acute myocardial infarction*. *Eur Radiol*, 2006. 16(10): p. 2350-7.
71. Bogaert, J., et al., *Remote myocardial dysfunction after acute anterior myocardial infarction: impact of left ventricular shape on regional function: a magnetic resonance myocardial tagging study*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. 35(6): p. 1525-34.
72. Epstein, F.H., et al., *MR tagging early after myocardial infarction in mice demonstrates contractile dysfunction in adjacent and remote regions*. *Magn Reson Med*, 2002. 48(2): p. 399-403.
73. Yang, Z., et al., *Simultaneous evaluation of infarct size and cardiac function in intact mice by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging reveals contractile dysfunction in noninfarcted regions early after myocardial infarction*. *Circulation*, 2004. 109(9): p. 1161-7.
74. Saeed, M., et al., *Scarred myocardium imposes additional burden on remote viable myocardium despite a reduction in the extent of area with late contrast MR enhancement*. *Eur Radiol*, 2006. 16(4): p. 827-36.
75. Sharkey, S.W., et al., *Canine myocardial creatine kinase isoenzymes after chronic coronary artery occlusion*. *Circulation*, 1991. 84(1): p. 333-40.
76. Nahrendorf, M., et al., *Chronic coronary artery stenosis induces impaired function of remote myocardium: MRI and spectroscopy study in rat*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003. 285(6): p. H2712-21.
77. Friedrich, J., C.S. Apstein, and J.S. Ingwall, *31P nuclear magnetic resonance spectroscopic imaging of regions of remodeled myocardium in the infarcted rat heart*. *Circulation*, 1995. 92(12): p. 3527-38.
78. Zhang, J., et al., *Myocardial bioenergetics during acute hibernation*. *Am J Physiol*, 1997. 273(3 Pt 2): p. H1452-63.
79. Wesbey, G.E., et al., *Effect of gadolinium-DTPA on the magnetic relaxation times of normal and infarcted myocardium*. *Radiology*, 1984. 153(1): p. 165-9.
80. Goldman, M.E., et al., *Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease*. *J Am Coll Cardiol*, 1986. 7(5): p. 1157-61.

81. Kim, R.J., et al., *The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction*. N Engl J Med, 2000. 343(20): p. 1445-53.
82. Bax, J.J., et al., *Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data*. J Am Coll Cardiol, 1997. 30(6): p. 1451-60.
83. Rahimtoola, S.H., *The hibernating myocardium*. Am Heart J, 1989. 117(1): p. 211-21.
84. Simonetti, O.P., et al., *An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction*. Radiology, 2001. 218(1): p. 215-23.
85. Machann, W., *MRT nach Myokardinfarkt – Wandfunktionsanalyse und metabolische Bildgebung*. Dissertation - Institut für Röntgendiagnostik der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg, 2008.
86. Kalil-Filho, R., et al., *Normal high energy phosphate ratios in "stunned" human myocardium*. J Am Coll Cardiol, 1997. 30(5): p. 1228-32.
87. Braunwald, E. and R.A. Kloner, *The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction*. Circulation, 1982. 66(6): p. 1146-9.
88. Kloner, R.A., et al., *Studies of experimental coronary artery reperfusion. Effects on infarct size, myocardial function, biochemistry, ultrastructure and microvascular damage*. Circulation, 1983. 68(2 Pt 2): p. I8-15.
89. Sako, E.Y., et al., *ATP synthesis kinetics and mitochondrial function in the postischemic myocardium as studied by ³¹P NMR*. J Biol Chem, 1988. 263(22): p. 10600-7.
90. Neubauer, S., et al., *Velocity of the creatine kinase reaction decreases in postischemic myocardium: a ³¹P-NMR magnetization transfer study of the isolated ferret heart*. Circ Res, 1988. 63(1): p. 1-15.
91. Weiss, R.G., G. Gerstenblith, and E.G. Lakatta, *Calcium oscillations index the extent of calcium loading and predict functional recovery during reperfusion in rat myocardium*. J Clin Invest, 1990. 85(3): p. 757-65.
92. Bottomley, P. and C.J. Hardy, *Mapping creatine kinase reaction rates in human brain and heart with 4 tesla saturation transfer ³¹P NMR*. Magn Reson, 1992. 99: p. 443-8.
93. Johnson, B.D., et al., *Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)*. Circulation, 2004. 109(24): p. 2993-9.
94. Zhang, J., et al., *Use of magnetic resonance spectroscopy for in vivo evaluation of high-energy phosphate metabolism in normal and abnormal myocardium*. J Cardiovasc Magn Reson, 2000. 2(1): p. 23-32.
95. Bottomley, P.A., C.J. Hardy, and P.B. Roemer, *Phosphate metabolite imaging and concentration measurements in human heart by nuclear magnetic resonance*. Magn Reson Med, 1990. 14(3): p. 425-34.
96. Kim, R.J., et al., *Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function*. Circulation, 1999. 100(19): p. 1992-2002.

97. Baer, F.M., et al., *Dobutamine magnetic resonance imaging predicts contractile recovery of chronically dysfunctional myocardium after successful revascularization*. J Am Coll Cardiol, 1998. 31(5): p. 1040-8.
98. von Kienlin, M., et al., *Advances in human cardiac 31P-MR spectroscopy: SLOOP and clinical applications*. J Magn Reson Imaging, 2001. 13(4): p. 521-7.
99. Beer, M., et al., *Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with (31)P-SLOOP magnetic resonance spectroscopy*. J Am Coll Cardiol, 2002. 40(7): p. 1267-74.
100. Hudsmith, L.E. and S. Neubauer, *Detection of myocardial disorders by magnetic resonance spectroscopy*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008. 5 Suppl 2: p. S49-56.

III. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Dietbert Hahn, Direktor des Instituts für Röntgendiagnostik, für die Überlassung des Themas, die Bereitstellung der technischen Voraussetzungen und für das ständige Interesse am Fortgang dieser Arbeit.

Mein größter Dank gebührt Herrn Privatdozent Dr. med. Meinrad Beer für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit. Außerdem war er mit seinem Engagement und seiner fachlichen Kompetenz ein ausgezeichneter Betreuer. Danke für die stete Ansprechbarkeit, die konstruktive Kritik, die rasche Korrektur und die Hilfestellung bei allen praktischen wie theoretischen Fragen.

Ich bedanke mich auch bei Herrn Privatdozent Dr. rer. nat. Dipl.-Phys. Herbert Köstler für das geduldige und anschauliche Erklären der physikalischen MRT-Grundlagen sowie die Hilfe bei physikalischen und informationstechnologischen Problemen.

Ebenso möchte ich mich beim gesamten MR-Team für die Hilfsbereitschaft und die angenehme Atmosphäre bedanken.

Ein besonderes Dankeschön gilt meinen Eltern und meiner Frau, allen mir Nahestehenden, die mich im Studium und bei der Erstellung dieser Dissertation stets unterstützt haben.

IV. Curriculum vitae

Persönliche Daten

| | |
|---------------|-------------------------------------|
| Name | Haiko Remmert |
| Anschrift | Bornbachsteige 5a 97218 Gerbrunn |
| Geburtsdatum | 04. Dezember 1976 |
| Geburtsort | Erlangen |
| Familienstand | verheiratet mit Ulrike Remmert |

Schulbildung

| | |
|-------------------|-----------------------------------|
| 09/1983 – 07/1987 | Grundschule Höchberg / Hexenbruch |
| 09/1987 – 06/1996 | Deutschhaus-Gymnasium, Würzburg |

Zivildienst

| | |
|-------------------|--|
| 08/1996 – 08/1997 | Tätigkeit im OP-Bereich und im Pflegebereich der Internistischen Abteilung, Missionsärztliche Klinik, Würzburg |
|-------------------|--|

Studium

| | |
|---------------------|---|
| 10/1998 bis 11/2005 | Studium der Humanmedizin Julius-Maximilians-Universität Würzburg |
| 09/2000 | Ärztliche Vorprüfung |
| 03/2002 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 09/2004 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 11/2005 | Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |

Berufstätigkeit

| | |
|--------------|---|
| Seit 12/2005 | Assistenzarzt in der Missionsärztlichen Klinik Würzburg, Urologische Abteilung |
|--------------|---|

Gerbrunn Oktober 2008

Haiko Remmert