

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

Quantifizierung von kardialen Metaboliten mittels akquisitionsgewichteter
 ^{31}P -MR-Spektroskopie:
Optimierung der SLOOP-Auswertung

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

vorgelegt von
Andreas Daniel Toepell
aus Reutlingen

Würzburg, Oktober 2009

Referent: Prof. Dr. med. M. Beer
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. M. Lassmann

Dekan: Prof. Dr.med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.2009

der Promovend ist Arzt

meinem Vater Johann-Wolfgang Toepell gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Kardiale Erkrankungen und ^{31}P -Spektroskopie	1
1.2	Das MR-Experiment	3
1.2.1	Historische Entwicklung	3
1.2.2	Atomkerne und ihre Eigenschaften	3
1.2.3	Magnetresonanz	4
1.2.4	Die verschiedenen Relaxationen	7
1.2.4.1	Die T1-Relaxation: longitudinale Relaxation	8
1.2.4.2	Die T2/T2*-Relaxation: transversale Relaxation	8
1.3	Aufnahmetechnik und Messprinzip	9
1.4	Die Magnetresonanztomographie (MRT)	10
1.5	Chemical Shift Imaging (CSI)	11
1.6	Spin-Spin Wechselwirkung	12
1.7	Quantitative ^{31}P -Spektroskopie	13
1.7.1	Räumlich lokalisierte Magnetresonanztomographie	13
1.7.2	Realisierung der Lokalisation	13
1.7.3	Das Signal zu Rausch Verhältnis	14
1.7.4	Das Phosphorspektrum des menschlichen Herzens	15
1.8	Biochemische Grundlagen	16
1.8.1	Die einzelnen Phosphorverbindungen <i>in vivo</i>	17
1.9	Physiologische Zusammenhänge	19
1.10	Kontamination	20
1.10.1	Kontamination durch Lokalisierungsfehler	20
1.10.2	Kontamination durch Bewegungsartefakte	21
1.10.3	Blutkontamination	21
1.10.4	Räumliche Kontamination	21
1.11	Statistische Auswertung	22
1.11.1	Bland-Altman-Plots	22
1.11.2	Statistische Auswertung mit SPSS	22
2	Material und Methoden	23
2.1	Theoretischer Teil	23
2.1.1	Rekonstruktion mit SLOOP	23
2.1.2	SRF: S patial R esponse F unction	25
2.1.3	Qualitätskriterien für die Lokalisationseigenschaften	28
2.1.3.1	Das Lokalisationskriterium L_n	28
2.1.3.2	Die Efficiency E_n	29

2.1.4	Das CORRECT-SLIM-Modell	30
2.1.5	Die ^{31}P -MRS mit Vorsättigungspulsen	33
2.2	Praktischer Teil	36
2.2.1	Messanordnung und Datenaufnahme	36
2.2.1.1	Der Tomograph	36
2.2.1.2	Die Sende- und Empfangsspule	36
2.2.1.3	Schnittbildführung bei der ^{31}P -MRS des Herzen	38
2.2.2	Datennachverarbeitung	40
2.2.2.1	Die Segmentation	40
2.2.3	Vorbereitung des Datensatzes für den SLOOP-Algorithmus	41
2.2.4	Auswertung der SLOOP-Ergebnisse	42
2.2.5	MRI: Bestimmung der Herzfunktionsparameter und Late Enhancement	44
2.3	Kardiovaskuläre Krankheitsbilder	45
2.3.1	Pulmonalarterielle Hypertonie	45
2.3.2	KHK: Koronare Herzkrankheit	47
2.4	Die Probandenkollektive	48
2.4.1	Das Probandenkollektiv Standard-3D-CSI vs AW-3D-CSI	48
2.4.2	Das Probandenkollektiv für CORRECT-SLIM	49
2.4.3	Fallstudie am rechten Ventrikel	49
2.4.4	Probanden und Patienten für die Messung mit Vorsättigungspulsen	49
3	Ergebnisse	51
3.1	Konzentration der gemessenen Metaboliten	51
3.1.1	Bestimmung der PCr-Konzentration	51
3.1.2	Bestimmung der Konzentration von γ ATP	54
3.1.3	Bestimmung der Konzentration von β -ATP	57
3.1.4	Bestimmung der gemittelten ATP-Konzentration	60
3.2	Die Qualitätskriterien bei Standard-3D-CSI und akquisitionsgewichteter 3D-CSI	64
3.3	Kontaminationsreduktion mit CORRECT-SLIM:	68
3.3.1	Verlauf der Kontamination	69
3.3.2	Verlauf der Konzentrationen	70
3.4	^{31}P -MRS am rechten Ventrikel	74
3.5	^{31}P -MRS mit Vorsättigungspulsen	78
3.5.1	Verringerung der B_1 -Feldinhomogenitäten	83
4	Diskussion	84
4.1	Klinische Untersuchung des Energiemetabolismus des Herzens	84
4.1.1	Quantifizierung mittels akquisitionsgewichteter 3D-CSI am linken Ventrikel	85
4.1.2	Blutkontamination innerhalb der Spektren	86
4.1.3	Die Qualitätskriterien	88
4.1.4	Das Probandenkollektiv und die statistische Auswertung	88
4.2	Verringerung der Kontamination mittels CORRECT-SLIM	89
4.3	Die ^{31}P -MRS am rechten Ventrikel	90
4.4	^{31}P -MRS unter Verwendung räumlicher Sättigungspulse	91
4.4.1	Verbesserung im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren	91

4.4.2	Verbesserung der Feldinhomogenitäten	92
5	Zusammenfassung und Ausblick	93
5.1	Kontaminationsverringerng der ^{31}P -MRS des menschlichen Herzens	93
5.2	Metabolische Bildgebung	94
5.3	Vitalitätsdiagnostik am menschlichen Herzen	95
	Tabellenverzeichnis	96
	Abbildungsverzeichnis	97
	Literaturverzeichnis	98
6	Anhang	107

Verwendete Abkürzung:	Erklärung:
ATP	Adenosintriphosphat
A.U.	arbitrary units, willkürliche Einheiten
AW	acquisitionweighted, akquisitionsgewichtet
CO	Cardiac Output
CSI	chemical shift imaging
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
ESV	endsystolisches Volumen
FID	free induction decay, freier Induktionsabfall
FOV	field of view, Bildausschnitt
FDG	Fluordesoxyglukose
FT	Fouriertransformation
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylentriaminpentaseessigsäure
HEP	high energy phosphates
HF-Impuls	Hochfrequenz-Impuls
IDL	Interactive Data Language
LE	Late Enhancement
mATP	mittleres ATP
MIBI	Methoxyisobutylisonitril
MRS	Magnetresonanz Spektroskopie
MRT	Magnetresonanz Tomographie
MRUI	magnetic resonance user interface
MV	Metabolitenverhältnis
MW	Mittelwert
NOE	Nuclear-Overhauser-Effekt
PSF	point spread function, Punktverbreiterungsfunktion
PCr	Phosphokreatin
PDE	Phosphodiester
P _i	anorganisches Phosphat
PME	Phosphormonoester
PPA	Phenylphosphoracid
ppm	parts per million (10 ⁻⁶)
RFS	Resonanzfrequenzspektrum
ROI	Region of interest
SA	Signalamplitude
SD	Standardabweichung
rel.SD	relative Standardabweichung
SNR	signal to noise ratio, Signal zu Rausch Verhältnis
SV	Schlagvolumen
SVD	single Value Decomposition
T	Tesla
Voxel	Untersuchungsvolumen
VOI	Volume of interest

1 Einleitung

1.1 Kardiale Erkrankungen und ^{31}P -Spektroskopie

In den westlichen Industrieländern stellen Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und insbesondere die myokardiale Ischämie weiterhin die häufigste Todesursache dar [75]. Es ist deshalb wünschenswert, die diagnostischen Verfahren zur Früherkennung von Herz-Kreislaufkrankungen zu verbessern, um schneller und effektiver auf drohende oder bereits eingetretene myokardiale Erkrankungen reagieren zu können. Da eine Veränderung im Metabolismus eine der frühesten Reaktionen des Herzmuskels darstellt, ist deren Erfassung für die Prävention und das Therapiemonitoring von Herzerkrankung entscheidend. Die ^{31}P -MR-Spektroskopie (MRS) ist das einzige Verfahren mit dem nichtinvasiv der myokardiale Energiestoffwechsel des menschlichen Herzens untersucht werden kann. Dabei kann die Erforschung und das Verständnis von metabolischen Zusammenhängen wertvolle Einblicke in die Pathophysiologie verschiedener Herzerkrankungen und deren Therapie liefern [65]. Die Indikation zur MRS am menschlichen Herzen besteht bei Verdacht auf pathologische Veränderungen im Energiemetabolismus zur Beurteilung der myokardialen Vitalität in Ergänzung zu den weiteren diagnostischen Untersuchungsverfahren wie SPECT und PET. Die MRS liefert hier wichtige Information zur Entscheidung, ob ein geschädigter Myokardbezirk noch über einen intakten Energiemetabolismus verfügt und somit eine Revaskularisierungsmaßnahme für diesen Myokardbezirk sinnvoll erscheint. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die Aussagekraft der MRS über den Energiemetabolismus des menschlichen Herzens zu verbessern. Dazu wurden verschiedene Möglichkeiten untersucht, den der quantitativen ^{31}P -MRS zugrunde liegenden SLOOP-Algorithmus zu verbessern.

Ein Ziel der Doktorarbeit war es zu zeigen, ob die SLOOP (**S**pectral **l**ocalization with **o**ptimal **p**ointsread function)-Methode auf einen Datensatz von akquisitionsgewichteter 3D-CSI des menschlichen Herzens angewandt werden kann und wie sich die Metabolitenkonzentrationen im Vergleich zu einem Standard-CSI-Datensatz verhalten und ob mit einer solchen Kombination eine Verbesserung der SLOOP-Methode erreicht wird.

Mit CORRECT-SLIM (**C**ontamination **R**eduction in the **R**econstruction of SLIM) wird ein neues Verfahren zur Reduktion der Kontamination des MR-Signals vom Herzmuskel durch angrenzendes Gewebe (i.B. Brustwandmuskulatur) vorgestellt und an Probanden getestet. Mittels dieses neuen Algorithmus werden zusätzliche Informationen der SLOOP-Auswertung ausgewertet. Damit wird eine exaktere ^{31}P -MRS des linksventrikulären Myokards möglich.

Des Weiteren wurde die akquisitionsgewichtete ^{31}P -MRS für die Quantifizierung energiereicher Metaboliten im Myokard des rechten Ventrikels des menschlichen Herzens verwendet und anhand einer Fallstudie auf ihre Aussagekraft bezüglich des klinischen Verlaufs einer pulmonalen Hypertonie getestet.

Abschließend wird mit der ^{31}P -MRS mittels Vorsättigungspulsen eine neue Methode vorgestellt, welche bei deutlich kürzerer Bearbeitungszeit die bildliche farbkodierte Darstellung des Energiemetabolismus des gesunden wie erkrankten Herzens erlaubt.

1.2 Das MR-Experiment

Im folgenden Abschnitt wird der physikalische Hintergrund der Magnetresonanzbildung erläutert und eine Einführung in die ^{31}P -Spektroskopie am menschlichen Herzen gegeben.

1.2.1 Historische Entwicklung

1939 wurde von Rabi et al. das Phänomen der Magnetresonanz entdeckt [73]. Der dieser Resonanz zugrundeliegende Zusammenhang zwischen Kernspin und Larmorfrequenz wurde durch die Arbeiten von Bloch und Prucell 1946 erstmals beschrieben [17], [72]. Die Naturwissenschaften machten sich diese Grundlangen zu Nutze und entwickelten in den 50-60 Jahren des 20. Jahrhundert die Technik der Magnetresonanzspektroskopie zur Klärung verschiedenster Fragestellungen wie z.B. Molekülstrukturauflösung. Die medizinische Anwendung dieser Technik folgte dann in den siebziger Jahren nach den Arbeiten von Lauterbur [53] und entwickelte sich in den Folgejahren als Magnetresonanztomographie zu einem wichtigen diagnostischen Untersuchungsverfahren in der Medizin.

1.2.2 Atomkerne und ihre Eigenschaften

Für die MR-Bildgebung werden Spin-Wechselwirkungen verschiedener Atomkerne verwendet. Für die einführenden Erleuterungen ist der Kern von Wasserstoffatomen ^1H am besten geeignet. Darüber hinaus ist es der für die MR-Bildgebung am häufigsten verwendete Atomkern, da er die beste Sensitivität und die höchste Konzentration in biologischen Geweben aufweist. Ein Wasserstoffatom ist aus zwei Elementarteilchen aufgebaut: Ein positiv geladenes Proton und ein negativ geladenes Elektron. Zusätzlich zu der elektrischen Ladung besitzen alle Elementarteilchen noch eine zusätzliche Grundeigenschaft, den *Spin*, welcher die Tatsache beschreibt, dass sich das Teilchen immer gleich stark und gleich schnell um sich selber dreht [1]. Daraus ergeben sich zwei weitere physikalische Phänomene:

1. Eine rotierende Masse m , wie z.B. ein Proton, hat einen Drehimpuls M , (siehe Abbildung 1.1).
2. Eine elektrische Ladung, die um sich selbst rotiert, erzeugt ein magnetisches Moment B , (siehe Abbildung 1.1).

Aus 1. und 2. ergibt sich, dass sich jedes Proton wie ein kleiner Magnet, mit einem Magnetvektor \vec{B} , der sich um eine bestimmte Rotationsachse dreht, verhält. So kann es durch ein äußeres Magnetfeld beeinflusst werden und durch die Änderung seiner magnetischen Ausrichtung in einer Empfangsspule einen Strom induzieren. Bei der MR-Bildgebung wird die Gesamtmagnetisierung aller Protonen im untersuchten Volumen gemessen. Diese folgt einer bestimmten statistischen Verteilung [90], [1].

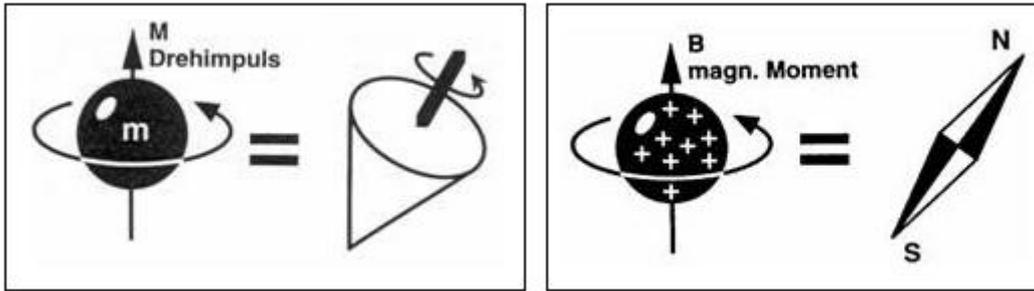


Abbildung 1.1: Der Drehimpuls (links) und das Magnetmoment (rechts) modifiziert nach [90]

1.2.3 Magnetresonanz

Im Folgenden wird dieses magnetische Moment B als Kernmoment $\vec{\mu}$ und der Kernspin als \vec{I} bezeichnet. Es gilt dabei für den Kernspin \vec{I} und das dazugehörige Kernmoment $\vec{\mu}$ folgende Beziehung:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I} \quad (1.1)$$

Dabei stellt die Proportionalitätskonstante γ das gyromagnetische Verhältnis des betrachteten Atomkerns dar. Die Richtung und der Betrag von \vec{I} ist quantisiert und kann nur bestimmte Werte annehmen. Für seinen Betrag $|\vec{I}|$ gilt folgender Zusammenhang:

$$|\vec{I}| = h\sqrt{l(l+1)} \quad (1.2)$$

So gibt es $2l + 1$ Richtungsmöglichkeiten für den Vektor \vec{I} , mit l als Spinquantenzahl, die ganzzahlige und halbzahlige Werte annehmen kann¹. Für Kerne mit ungerader Nucleonenzahl, wie z.B. ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{23}Na oder ^{31}P ergibt sich ein inhärenter Eigendrehimpuls, welcher das Phänomen der Magnetresonanz (MR) entstehen lässt. Der Wasserstoffkern wie auch der Phosphorkern hat, wie aus Tabelle 1.1 ersichtlich, eine Spinquantenzahl von $1/2$, d.h. es gibt nur zwei Orientierungsmöglichkeiten, parallel oder antiparallel, was anhand eines Doppelpräzessionskegels verdeutlicht werden kann (siehe Abbildung 1.2). Dabei wird der etwas energieärmere parallele Zustand geringfügig häufiger besetzt als der antiparallele, was zu einer makroskopischen Magnetisierung M_0 in Richtung des äußeren Magnetfeldes M_z führt. Wirkt nun ein zeit- und frequenzabhängiges zusätzliches Magnetfeld B_1 in Form eines Hochfrequenzimpulses (HF) auf die Spins ein, so kommt es durch Wechselwirkungen zwischen diesem HF und dem magnetischen Moment der Spins zu Übergängen zwischen den verschiedenen Energieniveaus und somit zur magnetischen Resonanz [37].

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

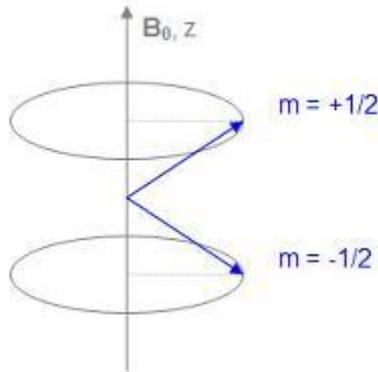


Abbildung 1.2: Doppelpräzessionskegel für Kerne mit $l = 1/2$, modifiziert nach [86]

Dabei präzidiert jeder Spin mit einer charakteristischen Frequenz, der sogenannten Larmorfrequenz $\vec{\omega}_0$. Für den Zusammenhang zwischen dieser Larmorfrequenz und dem B_0 -Feld gilt folgende Beziehung²:

$$\vec{\omega}_0 = \gamma n \times \vec{B}_0 \quad (1.3)$$

einige Atomkerne und ihre Eigenschaften im MR-Experiment

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

Tabelle 1.1: Verschiedene Kerne und ihre magnetischen Eigenschaften

Aus Tabelle 1.1 ist zu erkennen, dass im Vergleich zum Wasserstoff 1H der ^{31}P -Phosphorkern eine Empfindlichkeit von 0,06 besitzt. Dies hat einen großen Einfluss auf die Qualität des Signals, genauer das Signal- zu Rausch-Verhältnis (engl. **signal to noise-ratio**, SNR) und somit auf die erreichbare räumliche Auflösung. Dadurch wird auch die Größe des Untersuchungsvolumens begrenzt.

²mit γn = gyromagnetisches Verhältnis des untersuchten Atomkern n

Diese geringe Empfindlichkeit des Phosphorkerns lässt sich durch die Verwendung der nuklearen Overhauser Verstärkung (**n**uclear **O**verhauser **e**nhancement (NOE)) verbessern [19]. Abbildung 1.3 veranschaulicht den Zustand der Kerne einmal im Grundzustand und zum anderen die Ausrichtung der Kerne entlang der z-Richtung des B_0 -Feldes im angeregten Zustand. Durch ein zusätzliches Magnetfeld B_1 ist es nun möglich, dieses angeregte System in eine beliebige Raumrichtung „umzuklappen“.

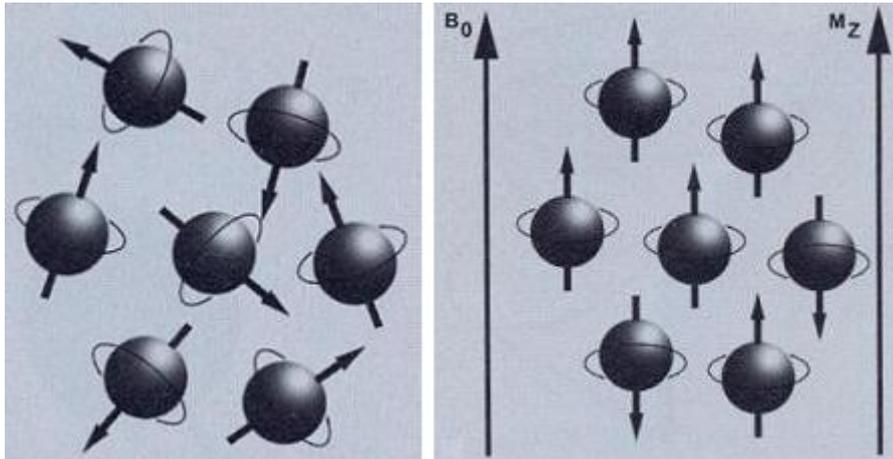


Abbildung 1.3: Grundzustand (links) und angeregter Zustand (rechts), modifiziert nach [90]

1.2.4 Die verschiedenen Relaxationen

Für eine klar definierte Orientierung im Raum werden 3 Richtungsvektoren verwendet:

1. die X-Richtung: \vec{X}
2. die Y-Richtung: \vec{Y}
3. die Z-Richtung: \vec{Z}

Das äußere Magnetfeld B_0 verläuft dabei entlang der Z-Richtung von unten nach oben. Abbildung 1.4 zeigt die übliche Beziehung der einzelnen Raumrichtungen zu der Spule des Tomographen. Die XY-Ebene steht somit senkrecht zur Z-Richtung und liegt horizontal. Wenn nun alle Spins wie oben beschrieben angeregt werden, kommen sie zunächst alle in dieser Ebene zu liegen. Es handelt sich dabei um die transversalen Magnetisierung M_{XY} . Durch diese Magnetisierung entsteht in der Empfangsspule das MR-Signal. Nach und nach erreicht das System aus Spins wieder den stabilen Ausgangszustand und das MR-Signal ist nicht mehr messbar. Dies geschieht über zwei unabhängig voneinander ablaufende Vorgänge: Die Spin-Gitter-Wechselwirkung (auch T1-Relaxation genannt) und die Spin-Spin-Wechselwirkung (auch T2-Relaxation genannt).

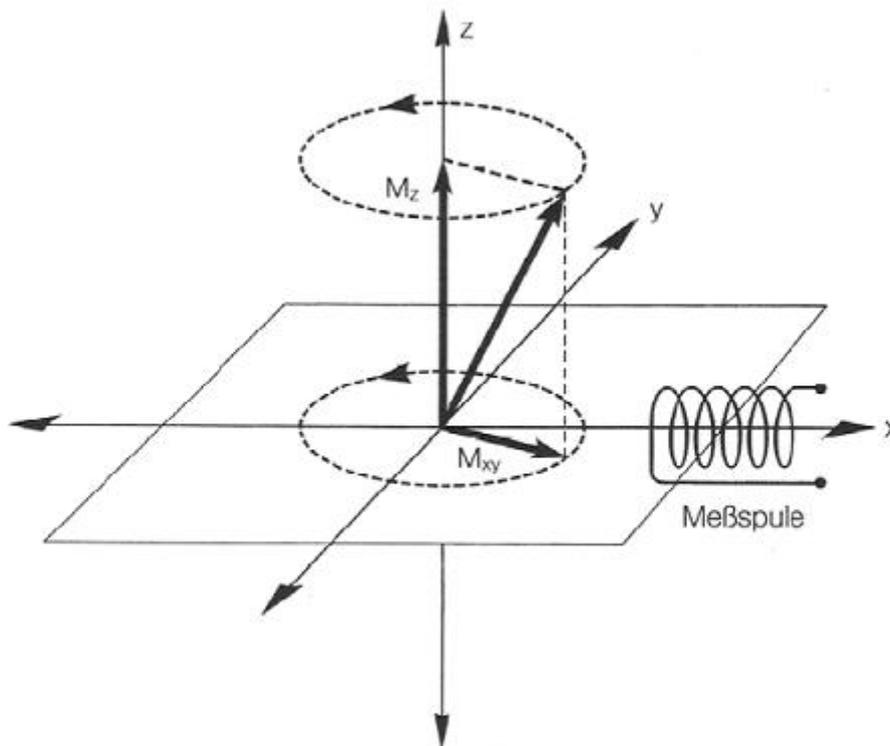


Abbildung 1.4: Visualisierung der Spulenposition zu den 3 Raumrichtungen

1.2.4.1 Die T1-Relaxation: longitudinale Relaxation

Einige Zeit nach der Anregung richten sich die Spins wieder entlang des äußeren Magnetfeldes B_0 aus, so dass die Transversalmagnetisierung langsam abnimmt und auf null zurückgeht, und sich nach einer bestimmten Zeit die Längsmagnetisierung M_Z wieder ganz aufbaut (siehe Abbildung 1.5). Dies geschieht unter Abgabe von Energie an die Umgebung, das Gitter, was zur Bezeichnung Spin-Gitter-Relaxation geführt hat. Wie schnell sich die Längsmagnetisierung M_Z wieder aufbaut, ist abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes B_0 und der inneren Bewegung der Moleküle. So ist die T1-Relaxation eine charakteristische Größe des untersuchten Gewebes, z.B. hat Wasser eine T1-Zeit von 2200-2400 ms und Muskel nur von 860-900ms.

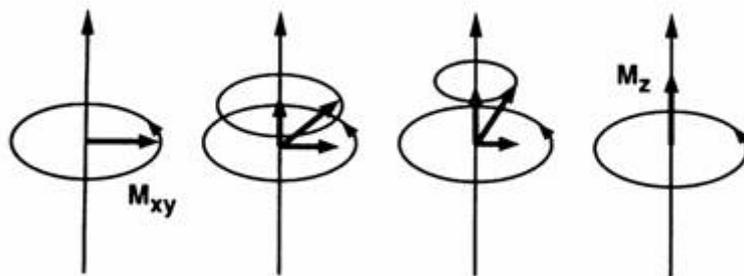


Abbildung 1.5: T1-Relaxation, modifiziert nach [90]

1.2.4.2 Die T2/T2*-Relaxation: transversale Relaxation

Die Spin-Spin-Relaxation lässt sich mit Hilfe des Begriffes der *Phase* genauer beschreiben. Dabei stellt die Phase einen Winkel dar, um den die einzelnen Spins verschoben sind. Direkt nach der Anregung sind noch alle Spins in Phase, d.h. es herrscht Phasenkohärenz. Diese Kohärenz geht jedoch mit der Zeit verloren und es kommt zur Dephasierung der einzelnen Spins. Dies geschieht durch Wechselwirkung zwischen den Spins, welche als kleine Magneten das Magnetfeld und damit die Larmorfrequenz, mit der die Spins präzidieren, ständig verändern. Dabei wird keine Energie an die Umgebung abgegeben. Abbildung 1.6 veranschaulicht den Verlauf der Magnetisierung bei der T2-Relaxation. Die Zeit T2, mit der diese Dephasierung stattfindet, ist relativ unabhängig vom äußeren Magnetfeld B_0 und lässt sich nicht durch einen Hochfrequenzimpuls ausgleichen.

Zusätzlich zur reinen Spin-Spin-Wechselwirkung gibt es noch starke statische Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes B_0 , welche durch den Tomographen und den Körper der untersuchten Person bedingt sind und zu einer etwas schnelleren Dephasierung führen. Die Zeitkonstante, mit der diese Dephasierung abläuft, wird T2* genannt und lässt sich mit einem 180°-HF-Impuls ausgleichen.

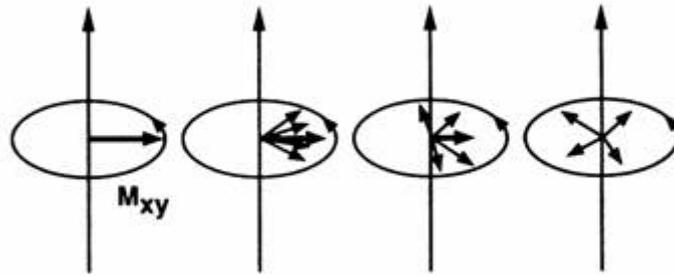


Abbildung 1.6: T2-Relaxation, modifiziert nach [90]

1.3 Aufnahmetechnik und Messprinzip

Für die Aufnahme eines MR-Bildes des menschlichen Körpers muss der Ort des jeweiligen Signals bzw. Bildpunktes eindeutig bestimmt werden können. Dieses Problem der Ortskodierung wurde mittels sogenannter Gradienten gelöst. Prinzipiell ist es möglich, Gradienten in allen beliebigen Raumrichtungen zu schalten.

Die MR-Bildgebung und MR-Spektroskopie kann man mit drei verschiedenen Arten von Gradienten erreichen: Einem Schichtselektionsgradienten, einem Phasengradienten und einem Lesegradienten. Mit dem Schichtselektionsgradienten wird die entsprechende Schicht angeregt. Mit dem Phasengradienten wird dem Spektrum eine Ortsinformation aufgeprägt. Danach wird mittels eines Lesegradienten das FID³ aufgenommen. Dabei werden die aufgenommenen Signalintensitäten zunächst in einen Datenraum, den sogenannten k-Raum, geschrieben. Nach Auffüllung des gesamten k-Raums werden die Daten mittels einer Fouriertransformation in den Bildraum umgerechnet und man erhält so das Bild oder Spektrum von einer bestimmten Schicht.

Nach der Anregung präzidieren alle Spins mit der gleichen Frequenz. Um das Signal örtlich zu kodieren, wird das B_0 -Feld des Tomographen am Kopfende etwas verstärkt und am Fußende leicht abgeschwächt. Dadurch entsteht ein in Z-Richtung verlaufender Gradient, der sogenannte Schichtselektionsgradient. Nun ist es möglich, einzelne Schichten selektiv anzuregen, da die Larmorfrequenz (wie in Gleichung 1.3 beschrieben) mit dem Verlauf der Magnetfeldstärke für jede Schicht einen anderen Wert annimmt.

Die Ortskodierung innerhalb einer Schicht erfolgt in gleicher Weise durch das Schalten weiterer Gradienten. Durch die Phasenkodierung wird es so möglich, einzelne Zeilen innerhalb einer Schicht zu unterscheiden. Um dies zu erreichen wird ein vertikaler Gradient im Tomographen erzeugt, welcher bewirkt, dass die Spins der angeregten Protonen in der XY-Ebene verschiedene Larmorfrequenzen aufweisen. Wird dieser Gradient wieder abgeschaltet, ist die Larmorfrequenz der Spins wieder identisch, allerdings präzidieren die einzelnen Spins in Abhängigkeit von ihrem Ort mit einer unterschiedlichen Phase und man erhält so ein räumlich kodiertes Signal.

Für die horizontale Lokalisation bedient man sich eines dritten Gradienten. Dieser bewirkt unterschiedliche Larmorfrequenzen in horizontaler Richtung. Das dabei erhaltene Frequenzspektrum spiegelt wiederum die Verteilung der Spins von links nach rechts: Hohe Frequenzen

³FID= free induction decay

stammen von Spins aus dem linken Rand der Schicht und niedrige Frequenzen aus dem rechten Rand der Schicht. Mittels dieser Gradientenkodierung ist es möglich, jedes Volumenelement (Voxel) durch seine Phase über die Phasenkodierschritte und die dazugehörigen Frequenz eindeutig zu lokalisieren.

Für diese Lokalisation wird eine Fouriertransformation in Phasenrichtung und eine Fouriertransformation in Frequenzrichtung durchgeführt, eine sogenannte zweidimensionale Fouriertransformation (2D-FT-Rekonstruktion). Dabei korreliert die Anzahl der Phasenkodierschritte mit der Güte der Auflösung des dazugehörigen MR-Bild und der Länge der Messzeit.

1.4 Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS)

Die in der Messspule induzierte Wechselspannung kann als sich abschwächende Sinusschwingung mit der Larmorfrequenz gesehen werden. Diese in ihrem Verlauf charakteristische Sinusschwingung wird als freier Induktionszerfall (free induction decay, FID) bezeichnet. Befinden sich im Messvolumen Kerne mit unterschiedlichen Frequenzen kommt es zu Überlagerungen oder Interferenzen dieser Schwingungen. Um Aussagen über die Zusammensetzung des FID machen zu können, muss eine Frequenzanalyse, die Fouriertransformation (FT), angewandt werden. Als Ergebnis der FT erhält man die Frequenzen und die Amplituden der beteiligten Sinusschwingungen, die nun als Resonanzfrequenzspektrum (RFS) aufgetragen werden können. Da der FID eine Funktion der Zeit und das RFS eine Funktion der Frequenz ist, bezeichnet man diese Darstellungen auch als Zeit- bzw. Frequenzdomäne. FID und RFS besitzen dabei denselben Informationsgehalt (siehe Abbildung 1.7).

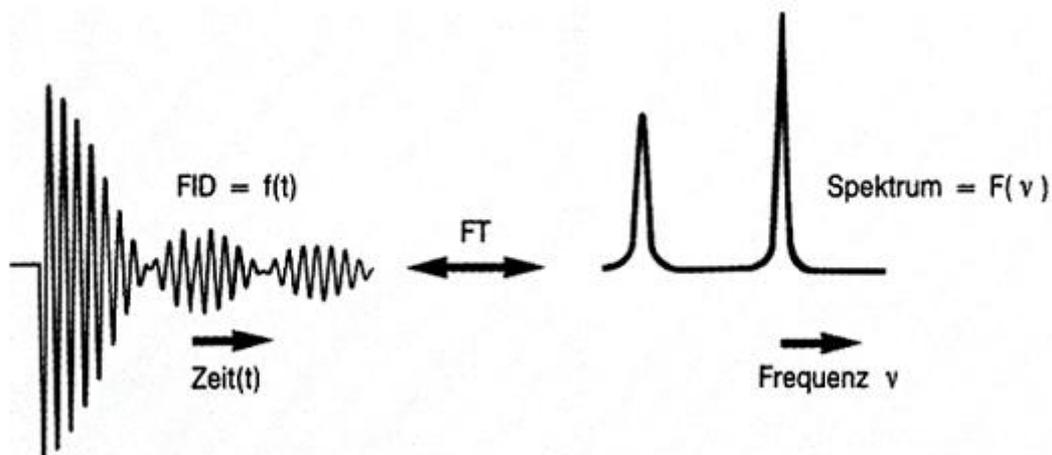


Abbildung 1.7: Überführung des FID in die Zeit- und Frequenzdomäne

Der untersuchte Metabolit hat in dem so aufgenommenen Spektrum eine charakteristische Frequenz und erzeugt an der zugehörigen Stelle einen Peak. Das Flächenintegral über diesen Peak

$\int Peak$ ist dabei proportional zu der Anzahl der angeregten Kerne dieser speziellen Larmorfrequenz. Dieses Verfahren zur Messung der angeregten Kerne einer bestimmten Larmorfrequenz wird als **Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS)** bezeichnet. Zur Lokalisation kann das Signal mit Phasengradienten kodiert werden (siehe Abschnitt 1.7.1).

Die Magnetresonanzspektroskopie beruht also auf der Veränderung der magnetischen Induktion am Ort des jeweils untersuchten Kernes und damit der Veränderung der Resonanzfrequenz durch die jeweils spezifische chemische Umgebung des Kernes. Dabei wird von den Elektronen, die den Kern umgeben, ein Kreisstrom erzeugt, welcher das B_0 -Feld mit der Abschirmkonstante σ um den Faktor $1-\sigma$ abgeschwächt. So besitzt jeder Kern, je nach seiner chemischen Umgebung, eine unterschiedliche Larmorfrequenz. Diese Frequenzverschiebung wird auch „chemical shift“ genannt. Es ist damit möglich, Molekülstrukturen eindeutig zu identifizieren: Einerseits aufgrund ihrer spezifischen Position im Resonanzfrequenzspektrum, andererseits durch die charakteristische Variation ihrer Resonanzfrequenz, die durch Änderungen im lokalen Magnetfeld erzeugt werden können [2].

1.5 Chemical Shift Imaging (CSI)

Das von Brown et. al [23] eingeführte Verfahren ermöglicht die Untersuchung eines dreidimensionalen Volumens mittels Chemical Shift Imaging. Bei der 3D-MRS wird eine dreifache Fouriertransformation durchgeführt, wobei sich drei verschiedene Frequenzdomänen ergeben: FT1, FT2, FT3. Ein Vorteil bei diesem Verfahren ist, dass nicht nur eine einzelne Schicht, sondern auch ein ganzer Schichtstapel bestimmt werden kann und somit die Untersuchung eines definierten Volumens, (hier: das gesamte linksventrikuläre Myokard) möglich wird. Dabei wird nach dem in Abschnitt 1.3 erläuterten Prinzip der Ortskodierung das gesamte Signal n -fach unter geringfügig abweichenden Bedingungen für jede Dimension gemessen. Für das CSI gibt es mehrere Möglichkeiten der Durchführung, die sich meistens durch die Anzahl der Phasenkodierrichtungen unterscheiden. Dementsprechend gibt es 1D, 2D und 3D-CSI. Für jede Phasenkodierrichtung muss eine Fouriertransformation durchgeführt werden, um die Ortsinformation zu erhalten. Anschließend wird die Frequenzdomäne ebenfalls über FT aufgelöst.

n -D-CSI bedeutet n -Dimensionen der Phasenkodierung, zur Auflösung sind $n+1$ Fouriertransformationen notwendig. Demzufolge sind für ein 3D-CSI *vier* Fouriertransformationen nötig. Die Signale der einzelnen Phasenkodierschritte, in denen jeder Phasenkodiergradienten jeweils bei jedem Schritt mit einem anderen Wert geschaltet wird, werden in eine Datenmatrix geschrieben, deren Dimension über die Anzahl der Phasenkodierrichtungen definiert wird. Die Raumrichtungen dieser Matrix sind unterteilt in die Anzahl der Phasenkodierschritte in die jeweilige Phasenkodierrichtung. Bei einem 3D-CSI mit jeweils acht Phasenkodierschritten in jede Raumrichtung, umfasst die Datenmatrix dementsprechend $8 \times 8 \times 8 = 512$ Datenpunkte. Das entspricht derselben Anzahl von Einzelexperimenten (Anregungen). Wenn man nun 512 Einzelexperimente auf eine herzsschlaggetriggerte Messung bezieht, beläuft sich die Messzeit bei einer Pulsfrequenz von 70/min auf etwa 7,5 min. Um ein akzeptables Signal zu Rausch Verhältnis zu erhalten, wird die Datenmatrix mehrmals aufgenommen und die jeweiligen Werte gemittelt. Das SNR ist dabei proportional zu \sqrt{n} , d.h. bei einer Verzwelfachung der Messzeit steigt das

SNR mit $\sqrt{2} \approx 1,41$ [81].

Bei Patientenuntersuchungen betragen die Messzeiten 30-40 Minuten. Die Dimensionen der Datenmatrix bedingen ein hohes Datenaufkommen, dies stellt entsprechende Anforderungen an die Hardware für die Nachbearbeitung.

Neben der langen Messzeit und dem großen Datenvolumen hat CSI den Nachteil, dass sehr hohe Anforderungen an die Homogenität des Magnetfelds gestellt werden, da im Vergleich zu Einzelvolumentechniken das B_0 -Feld bei Mehrvolumentechniken über ein größeres Volumen optimiert werden muss.

Zur Beurteilung, woher das gemessene Signal stammt, wurde die räumliche Antwortfunktion in die lokalisierte ^{31}P -MRS eingeführt. Sie beschreibt die Beeinflussung des Signals eines Voxels durch Signal aus den benachbarten Voxeln (siehe Abschnitt 2.1.2). In dieser Arbeit wurde ein akquisitionsgewichteter 3D-CSI-Datensatz des menschlichen Herzens, wie es von Pohmann et al. vorgestellt wurde, aufgenommen [71].

1.6 Spin-Spin Wechselwirkung

Die lokale Frequenz wird nicht nur von den umgebenden Elektronen, sondern auch von den umgebenden Protonen beeinflusst. In der Umgebung des Atomkerns befinden sich weitere Kerne mit magnetischem Moment. Diese treten miteinander in Wechselwirkung. Sind die Kerne von der gleichen Art (gleiche Nukleonenzahl), dann spricht man von homonuklearer Kopplung. Unterscheiden sie sich jedoch, d.h. liegen verschiedene Isotope des Elements bzw. Mitglieder anderer Elementgruppen vor, spricht man von heteronuklearer Kopplung.

Diese Kopplungsphänomene führen zur Aufspaltung des Resonanzsignals und somit zur Multiplettbildung. Für den Fall, dass die koppelnden Kerne magnetisch äquivalent und die gleiche Larmorfrequenzen besitzen (also in identischen Molekülstrukturen eingebaut sind), kommt es nicht zur Aufspaltung. Zusätzlich zur Elektronendichte hängt das am Kernort wirkende Magnetfeld auch noch von der Orientierung der Spins der Nachbaratome ab. Daraus ergibt sich die Zahl der Resonanzsignale. Zwei benachbarte Kerne koppeln mit der Spin-Spin-Kopplungskonstante J . Diese ist unabhängig von der magnetischen Feldstärke B_0 und kann deshalb absolut in Hz angegeben werden.

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

Da für die MRS eine hohe spektrale Auflösung notwendig ist, versucht man möglichst kleine Linienbreiten zu erreichen. Dies wird durch eine hohe Homogenität des lokalen Magnetfeldes über sogenannte Shim-Spulen erreicht, mit deren Hilfe das Magnetfeld individuell für jede Messung in x, y und z-Richtung neu angepasst werden kann (sog. MAPshim, siehe [56]).

1.7 Quantitative ^{31}P -Spektroskopie

Nach der Anregung induziert die präzidierte Quermagnetisierung M_{xy} eine schwache Wechselspannung in der Empfangsspule. Das so induzierte Kernresonanzsignal hat die Form einer gedämpften Schwingung und wird als freier Induktionszerfall bezeichnet. Die Zahl der angeregten Kerne in der Probe ist der Anfangsamplitude proportional. Da die Spins je nach ihrer chemischen Umgebung unterschiedliche Frequenzen aufweisen, ist es möglich, über eine Fouriertransformation ein Spektrum dieser verschiedenen Frequenzen zu erhalten. Um dieses Frequenzspektrum einem definitiven Ort zuzuordnen zu können, werden nach der eigentlichen Anregung sogenannte Kodiergradienten, oder Phasen-Gradienten, verwendet. Wenn nun durch diese Gradienten nur eine Schicht die Larmorgleichung erfüllt, ist eine Schichtselektion erreicht. Mittels Frequenzkodierung während der Messung und Phasenkodierungen entsprechend der Bildzeilen wird die Ortskodierung innerhalb einer Schicht realisiert. Es ist nun möglich, durch die unterschiedliche Einbindung der Phosphoratome in ihre chemische Umgebung, die im menschlichen Körper vorkommenden unterschiedlichen energiereichen Verbindungen wie ATP und Phosphorkreatinin an einem bestimmten Ort zu detektieren und ihre Konzentration in mmol/l Nassgewicht zu messen.

1.7.1 Räumlich lokalisierte Magnetresonanzspektroskopie

Für eine sinnvolle Anwendung der MRS *in vivo* muss dem gemessenen Signal eine Ortsinformation hinzugefügt werden. Kernspintomographen besitzen zusätzlich zu ihrem Hauptmagnetfeld sogenannte Gradientenspulen. Diese erlauben es dem primären Hauptmagnetfeld senkrecht zueinander stehende Magnetfeldgradienten zu überlagern, d.h. ortsabhängig das einwirkende Magnetfeld zu verändern. Durch den in Gleichung 1.3 beschriebenen Zusammenhang ändert sich damit auch die Larmorfrequenz des Kernspins ortsabhängig. Somit erhält das Frequenzspektrum eine räumliche Information [35]. Bei einer räumlich lokalisierten Magnetresonanzspektroskopie muss man sich unabhängig von dem verwendeten Verfahren mit folgenden Störungen der Lokalisation auseinandersetzen:

- *Partialvolumeneffekt*: Das untersuchte Voxel besteht nur zum Teil aus der untersuchten Region und enthält auch Anteile von anderen anatomischen Strukturen
- *Voxelbleeding*: Kontamination des VOI⁴ mit Signalanteilen aus anderen Voxeln

1.7.2 Realisierung der Lokalisation

Zur Aufnahme lokalisierter MR-Spektren gibt es zwei voneinander zu unterscheidende Lokalisierungsverfahren:

- *Einzelvolumentechniken*

⁴VOI= Volume of interest

- *Mehrvolumentechniken*

Bei Einzelvolumentechniken ist es möglich, über ein gewünschtes Volumen, z.B. ein vorher definiertes Voxel, ein Signal zu erhalten. Da in der vorliegenden Doktorarbeit lediglich Mehrvolumentechniken zum Einsatz kamen, werden die Einzelvolumentechniken hier nur aufgelistet. Folgende Techniken basieren auf dieser theoretischen Grundlage: DRESS [47]; STEAM [28], [46]; PRESS [32]; und ISIS [69]. Diese Verfahren ermöglichen eine semiquantitative Auswertung der spektroskopischen Datensätze und somit lediglich die Verhältnisbildung einzelner Metaboliten und dies auch nur über ein bestimmtes Voxel, welches durch den Partialvolumeneffekt erheblich kontaminiert sein kann. Veränderungen in der Konzentration, die durch die Verhältnisbildung maskiert werden können, sind mit diesen Verfahren nicht detektierbar. Ein Voxelbleeding findet bei diesen Verfahren nicht statt.

Bei den Mehrvolumentechniken ist es möglich, durch Gradientenselektionsverfahren mehrere Zielvolumina zur gleichen Zeit anzusprechen, d.h. das später ausgewertete Messvolumen (Voxel) entspricht nur einer Teilmenge des eigentlich akquirierten Volumens. So ist es möglich, die Positionierung des Voxels durch Verschieben innerhalb des Gesamtvolumens entlang der Phasenkodierichtung nachträglich zu verändern. Ermöglicht wird dies durch die Multiplikation der FIDs mit Phasenfaktoren. Für die ^{31}P -Spektroskopie ist dabei unter den zahlreich vorgestellten Verfahren hauptsächlich das in Abschnitt 1.5 dargestellte Chemical Shift Imaging (CSI) von Relevanz. Mit diesem Verfahren wird eine Quantifizierung der untersuchten Metaboliten möglich.

1.7.3 Das Signal zu Rausch Verhältnis

Um die Qualität eines MR-Spektrums einschätzen zu können, berechnet man das SNR. Das gemessene Signal wird durch ein Rauschen aus der ungeordneten thermischen Bewegung (die sogenannte brownische Molekularbewegung) überlagert. Da die Abschwächung des Signals eines FIDs exponentiell verläuft, kann man am Anfang ein gutes SNR detektieren, am Ende überwiegt jedoch das Rauschen. Dies macht verständlich, warum der Anfang des FIDs mittels Exponentialmultiplikation stärker gewichtet wird, um das Rauschen damit zu verringern. Eine schlechtere Auflösung im Zielvolumen durch eine Linienverbreiterung wird dabei in Kauf genommen. Eine Möglichkeit, die geringe Sensitivität der ^{31}P -MRS-Signals zu steigern stellt die Anwendung des nukleare overhauser effects (NOE) dar. Hier wird Magnetisierung von Wasserstoff ^1H auf Phosphor ^{31}P übertragen. Typische NOE-Verstärkungsfaktoren liegen für PCr bei etwa 60% und für andere Phosphormetabolite um 30-50% [21], [20], [19], [6].

Das Signal zu Rausch-Verhältnis hängt unter anderem von folgenden Faktoren ab:

1. der Homogenität des Magnetfeldes
2. dem Abstand der Oberflächenspule vom untersuchten Gewebe
3. der Größe des Messvolumens
4. der Konzentration der Phosphoratome im Messvolumen

5. dem Grad der partiellen Sättigung
6. der Wichtung und Anzahl der gemittelten Einzelmessungen
7. Bewegungsartefakte (z.B. durch den Herzschlag, die Atmung oder Spontanbewegungen des Patienten)

1.7.4 Das Phosphorspektrum des menschlichen Herzens

In experimentellen Studien an isolierten menschlichen Herzen ist es möglich, sogenannte Metabolitenbilder (metabolite maps) zu erzeugen, da hier eine ausreichend große Signalstärke der einzelnen Metaboliten mittels hoher Feldstärke (10-20T) genau gemessen werden kann und die störenden Bewegungsartefakte durch die Atmung und den Herzschlag wegfallen [24]. Im klinischen Einsatz werden unter *in-vivo*-Bedingungen bei deutlich geringeren Feldstärken (1,5-3T) die metabolischen Informationen in größeren Sammelvolumina, einem Voxel, unter Verwendung verschiedener Lokalisationsverfahren, gemessen. Man erhält so ein Resonanzspektrum, wobei die Fläche unter den einzelnen Resonanzlinien die Menge der vorhandenen Metaboliten darstellt. Dabei lassen sich in einem *in-vivo* Phosphorspektrum des menschlichen Herzens 11 Resonanzlinien unterscheiden (siehe Abbildung 1.8 und Tabelle 1.2). Die Peaks werden von links nach rechts durchnummeriert. Peak 1 und 2 repräsentiert dabei die Phosphormonoester und das anorganische Phosphat, Peak 3 die Phosphordiester, Peak 4 das Phosphorkreatin und Peak 5 bis 11 das ATP-Molekül. Die Peaks 4 und 5-11 werden in der vorliegenden Doktorarbeit zur Quantifizierung von Phosphorkreatin und ATP verwendet.

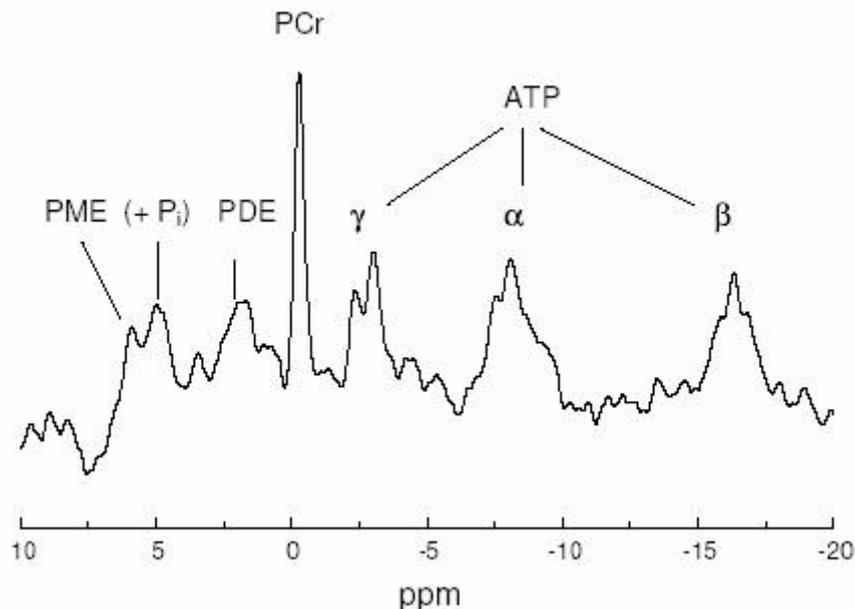


Abbildung 1.8: ^{31}P -Spektrum eines gesunden, menschlichen Herzens

1.8 Biochemische Grundlagen

Die Zellen des menschlichen Organismus müssen je nach ihrer Spezialisierung verschiedenste Aufgaben durchführen: Zellbestandteile synthetisieren, aktive Transportvorgänge durchführen, mechanische Kontraktionsarbeit leisten oder für die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur sorgen. Dazu wird Energie benötigt. Diese gewinnt der Organismus durch Spaltung von Fetten, Proteinen und Kohlenhydraten aus der Nahrung.

Für die Aufrechterhaltung des Lebens einer Zelle werden also energiereiche chemische Verbindungen benötigt, die aus der Nahrung über den Citrat-Zyklus (im Cytosol) die Atmungskette (in den Mitochondrien) und die oxidative Phosphorylierung in das Adenosintriphosphat (ATP) eingebaut werden. Phosphorkreatin (PCr) und ATP stellen die wichtigsten und häufigsten energiereichen Verbindungen dar. Dabei muss ATP für die anabolen Prozesse der Zelle als universeller Energieträger überall bereitgestellt werden. Die direkte Synthese von ATP geschieht in geringem Ausmaß durch die Glykolyse im Zytoplasma, hauptsächlich jedoch über den Zitronensäurezyklus, die β -Oxidation und die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien. In den Mitochondrien wird aus Adenosindiphosphat (ADP) durch oxydative Phosphorylierung mitochondriales ATP synthetisiert. In einer anschließenden von der mitochondrialen Kreatinkinase katalysierten Reaktion entstehen PCr und ADP. PCr diffundiert nun zu den Myofibrillen, also zu dem Ort, an dem ATP als eigentliches Substrat der Myofibrillenkontraktion verbraucht wird. Hier wird in einer Umkehrreaktion ATP aus PCr und ADP gebildet, wobei die myofibrillär gebundene MM-Kreatinkinase als Katalysator dient. Das ebenfalls entstandene Kreatin (Cr) diffundiert als freies Kreatin zurück in die Mitochondrien. Der sogenannte PCr/Cr-shuttle hat gegenüber dem ATP/ADP-System zum einen den Vorteil der höheren Diffusionskapazität [96], zum anderen ist PCr/Cr nicht wie ATP an der Regulation zahlreicher anderer Stoffwechselprozesse beteiligt und somit stoffwechselneutraler.

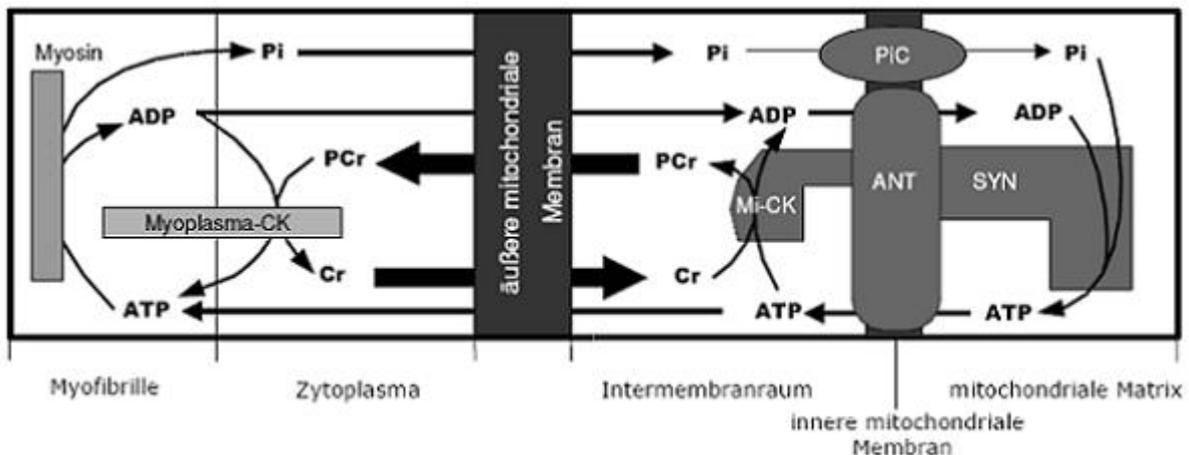


Abbildung 1.9: Kompartimentmodell, modifiziert nach [26]

In Abbildung 1.9 ist der Zusammenhang der Kompartimente in der Muskelzelle dargestellt. Für die Kontraktion der Myofibrillen ist die Hydrolyse von ATP notwendig. Dazu wird ATP aus ADP und P_i über die mitochondriale ATP-Synthase (SYN) produziert. Das freiwerdende

anorganische Phosphat P_i gelangt dazu über den P_i -Carrier zurück ins Mitochondrium. Die Adenin-Nucleotid-Translokase (ANT) transportiert das so gewonnene ATP in den Intermembranraum, wo die Verstoffwechslung zu PCr über die mitochondriale Kreatinkinase (Mi-CK) stattfindet. So stellt den Hauptteil für die Resynthese am Verbrauchsort das PCr zur Verfügung, welches über den PCr/Cr-shuttle die zwei Kompartimente schnell verbinden kann. Zu einem geringen Teil diffundiert ATP auch selbst von den Mitochondrien durch das Zytosol zu den kontraktilen Elementen.

1.8.1 Die einzelnen Phosphorverbindungen *in vivo*

- ATP (Adenosintriphosphat):

ATP dient in der Zelle als ubiquitärer Energieträger und setzt durch hydrolytische Spaltung seine Energie wieder frei (siehe Gleichung 1.4). Dabei gibt es drei Phosphatgruppen innerhalb des ATP-Moleküls, deren Bindung an den Zuckerrest des ATP-Moleküls mit α , β und γ bezeichnet werden. In der Muskulatur ist allerdings der ATP-Vorrat so begrenzt, dass er z.B. bei einem 100-Meterlauf nur für ca. 2 s zur Deckung des Energiebedarfs ausreicht. Zur schnellen Überbrückung der Energieversorgung ist deshalb im Muskelgewebe (Skelettmuskel, Herzmuskel, glatte Muskulatur im Darm) ein Reservephosphat, das Phosphokreatin (PCr) vorhanden, welches ATP kontinuierlich regeneriert (siehe Gleichung 1.5).



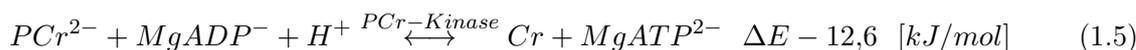
Die Peaks 5-11 stellen die unterschiedlichen Resonanzlinien des ATP dar. Die 3 Phosphatgruppen des ATP sind untereinander über Anhydridbindungen aneinander gekoppelt. Nur die γ -Phosphatbindung besitzt lediglich eine Anhydridbindung. Die Resonanzlinie der γ -Phosphatgruppe liegt zwischen -2 und -4 ppm. Die benachbarte β -Phosphatgruppe führt durch die in Abschnitt 1.6 beschriebene Spin-Spin-Kopplung zum Aufspalten der γ -Phosphatgruppe in die Peaks 5 und 6. Die Peaks 7-8 repräsentieren die α -Gruppe und die Peaks 9,10,11 als Triplet die β -Gruppe des ATP-Moleküls.

- ADP (Adenosindiphosphat):

ADP fällt im Stoffwechsel durch Verbrauch des ATP zur Muskelarbeit an und wird in den Mitochondrien zur ATP-Rückgewinnung verwendet. Das Signal von ADP ist unter *in-vivo*-Bedingungen wegen seiner geringen Konzentration und seiner sehr kurzen T_2 -Zeit ($\leq 2ms$) vernachlässigbar.

- PCr (Phosphorkreatin):

Der PCr-Peak kann wegen seiner Robustheit gegen externe Faktoren wie Temperatur und pH-Schwankungen als Referenz für die anderen Metaboliten verwendet werden und wird somit auf 0 ppm festgelegt. Die Werte der *in-vivo*-Resonanzlinien der anderen Metaboliten geben den relativen Abstand zu dieser Referenz an (links mit + rechts mit -). Die Lohmgleichung 1.5 zeigt die im Cytosol stattfindende schnelle Rückgewinnung von ATP aus PCr. [54].



- PME (Phosphomonoester):

Peak 1 stellt die Phosphormonoester dar, wo das Phosphat in einer Esterbindung an einen Molekülrest gebunden ist. Hauptsächlich handelt es sich um Triose und Hexosephosphate der Glykolyse, Pentosephosphate für den Pentosephosphat-Weg und um Ausgangsprodukte der Zellmembransynthese. Auch PME trägt zur Blutkontamination der Spektren bei. Die *in vivo* Resonanz liegt bei 6,1-7,5 ppm.

- P_i (anorganisches Phosphat):

Im Peak 2 kommt teilweise die Resonanzlinie des anorganischen Phosphats P_i zur Darstellung. Die *in vivo*-Resonanz liegt zwischen 4,5- 5,3 ppm. Über die Bestimmung des anorganischen Phosphats können Aussagen über den pH-Wert des untersuchten Volumens getroffen werden [63].

- PDE (Phosphordiester):

PDE wird physiologischerweise hauptsächlich im Blut gefunden und trägt so wesentlich zur Kontamination des Spektrums aus dem Myokard bei, da dieses während der Messung mit Blut perfundiert wird und auch Voxelanteil aus den Ventrikeln, welche Blut enthalten, teilweise mit in die spektroskopische Auswertung des Myokards einfließen. Peak 3 stellt die Resonanzlinie dieser Phosphordiester dar mit einer *in-vivo*-Resonanz von 2,5 ppm. Ein für die ^{31}P -MRS wichtiger Phosphordiester stellt das 2,3-Diphosphorglycerid (2,3-DPG) dar. Es trägt auch zu den Resonanzlinien von Peak 1 und 2 in Form einer Multiplett-Struktur mit Resonanzen bei 6,7 und 5,6 bei. Es kommt physiologisch in großen Mengen in den Erythrozyten vor. Der geringe spektrale Abstand zum P_i -Signal und die Breite des 2,3-DPG Signals erschweren eine Unterscheidung dieser Resonanzlinien. Die Amplitude der Peaks 1 und 2 ermöglichen Rückschlüsse über den Grad der Blutkontamination der Spektren. Da bei den im Rahmen dieser Doktorarbeit angewandten Verfahren nur minimale, nicht quantifizierbare Blutkontamination auftrat, wurde eine Unterscheidung und Quantifizierung dieser Metaboliten nicht vorgenommen. Abbildung 1.10 und Tabelle 1.2 zeigen nochmals zusammenfassend die Stoffwechselwege der einzelnen energiereichen Phosphatverbindungen und ihre zugehörige Position innerhalb des ^{31}P -Spektrums. Tabelle 6.1 zeigt die bei der Quantifizierung mittels SLOOP verwendeten T1-Zeiten der einzelnen Metaboliten in den jeweils unterschiedlichen Gewebearten.

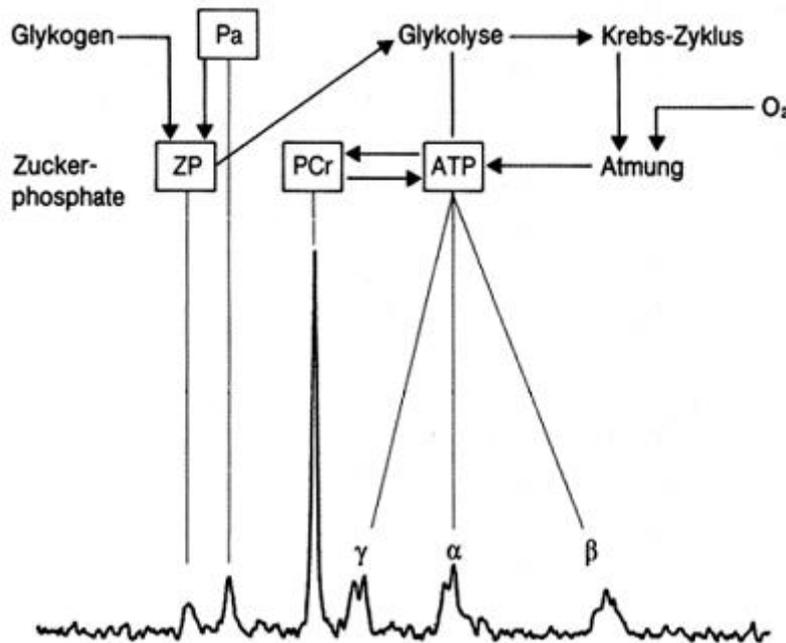


Abbildung 1.10: Übersicht über die Stoffwechselwege der energiereichen Phosphatverbindungen, modifiziert nach [35]

Die Metaboliten des ³¹P-Spektrum des menschlichen Herzens

Metabolit:	Lokalisation in [ppm]	physiologische Bedeutung:
PME	6,9-7,6	Glykolyse, Zellmembransynthese Blutkontamination
2,3DPG	5,4 und 6,3	Erythrozyten, Blutkontamination
P _i	3,7	pH-Wert, Blutkontamination
PDE	2,5	Membranlipide, Membranbauprodukte
PCr	0	Speicher für energiereiche Phosphatgruppen
γATP	-2,7	Träger chemischer Energie, ubiquitär
αATP	-7,8	Träger chemischer Energie, ubiquitär
βATP	-16,3	Träger chemischer Energie, ubiquitär

Tabelle 1.2: Die Lokalisation und Bedeutung der einzelnen Metaboliten

1.9 Physiologische Zusammenhänge

Der Kontraktionszyklus des Herzens setzt sich aus Systole und Diastole zusammen und wird bei gesunden Erwachsenen mit einer Frequenz von 50-80 Zyklen/min durchlaufen. Dabei ist die Zeitspanne der Systole konstant, wohingegen sich die Diastole je nach Belastung verkürzen kann, was als Anpassung der kardialen Auswurfleistung an höhere Frequenzen dient. Aufgrund

der permanenten Pumpleistung des Herzens und seiner zentralen Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Integrität des Organismus ist eine suffiziente Energieversorgung des Herzmuskels essentiell. Der Energieverbrauch des Herzens wird dazu mittels ATP als Energiequelle gedeckt. Dieses stammt unter normalen physiologischen Bedingungen zu 40-70% aus freien Fettsäuren über die β -Oxidation. Alternativ kann auch aus Glucose über die Umwandlung in Acetyl-Coenzym A ATP gewonnen werden. Dies geschieht in den Mitochondrien der myokardialen Muskelzellen. Bedarfsangepasste Signalmechanismen gewährleisten dabei die Resynthese von verbrauchtem ATP, was die Konzentration der einzelnen Metaboliten auch bei starker Belastung weitestgehend konstant hält [3], [4], [20], [41], [22], [39], [85], [67], [91].

1.10 Kontamination

Wird das gemessene Signal durch Signalanteilen aus anderen Regionen verfälscht, so spricht man von einer Kontamination des Spektrums. Über die in Abschnitt 1.7.1 erwähnten Lokalisierungsfehler gibt es noch weitere Ursachen für eine Kontamination der spektroskopischen Daten:

- Kontamination durch Lokalisierungsfehler
- Kontamination durch Bewegungsartefakte
- Blutkontamination
- räumliche Kontamination

Ziel ist es, ein möglichst kontaminationsfreies Spektrum des Herzmuskels zu erhalten, dessen Signal ausschließlich aus den für die diagnostische Beurteilung der Myokardvitalität relevanten Voxel stammt. In der vorliegenden Doktorarbeit werden verschiedenen Methoden zur Verringerung dieser Kontaminationen und zur Verbesserung der Lokalisation vorgestellt und getestet.

1.10.1 Kontamination durch Lokalisierungsfehler

Wie in Abschnitt 1.7.1 erläutert muss sich jede Lokalisierungstechnik mit dem Problem von Partialvolumeneffekt und Voxelbleeding auseinandersetzen. Das von uns verwendete Mehrvolumenverfahren zeigt diesbezüglich eine sehr geringe Kontamination, da das interessierende Volumen auch noch nach der Messung in Phasenrichtung nachjustiert werden kann. Abbildung 6.11 veranschaulicht die Überprüfung der richtigen Orientierung des CSI-Datensatzes.

1.10.2 Kontamination durch Bewegungsartefakte

Durch die permanente Pumpleistung des Herzens entstehen bei der MR-Spektroskopie starke Bewegungsartefakte. Diese wird durch EKG-getriggerte Aufnahmen der spektroskopischen Daten in der Diastole des Herzens verringert. Darüberhinaus wird eine optimale Position der Spule über dem Herzen mittels Scout-Bildern gewährleistet. Desweiteren kommt es durch die Atmung und Spontanbewegungen des Patienten zu weiteren Bewegungsartefakten, welche durch Bauchlage des Patienten minimiert werden.

1.10.3 Blutkontamination

Eine Verunreinigung des Signals geschieht durch das Blut, welches das Herz durchströmt, da sich auch im Blut hohe Konzentrationen verschiedener phosphorhaltiger Metaboliten finden. Dieser Signalbeitrag aus dem Blut kann dazu führen, das im Myokard zu hohe Konzentration von energiereichen Phosphatverbindungen gemessen werden. Durch die geometrische Form des Voxels ist bei semiquantitativen Auswertverfahren eine starke Blutkontamination durch intraventrikuläres Blut gegeben. Bei dem hier verwendeten quantitativen Auswertverfahren mittels SLOOP sind nur minimale Blutkontaminationen festzustellen, die kaum vom normalen Rauschen zu diskriminieren sind (siehe Abbildung 6.6). Deshalb ist eine Blutkorrektur bei den hier untersuchten SLOOP-Spektren nicht notwendig, da die Blutkontamination wesentlich geringer ist als bei den Einzelvolumentechniken.

1.10.4 Räumliche Kontamination

Neben der Blutkontamination gibt es noch eine starke räumliche Kontamination. So gibt es Signalbeitrag aus anderen anatomischen Strukturen, die an das Herz angrenzen und ebenfalls hohe Mengen an energiereichen Phosphatverbindungen wie Pcr und ATP enthalten, so z.B. die Brustmuskulatur. Dabei gibt es positive und negative Kontamination. Die Möglichkeit der Verringerung dieser räumlichen Kontaminationen des Myokardsignals durch Signalanteile aus der Brustwand wurde mittels eines neu implementierten Nachbearbeitungsverfahrens untersucht und an ersten Probanden für das linksventrikuläre Myokard getestet [92].

- Positive Kontamination

Bei der positiven Kontamination wird das Signal aus dem untersuchten Volumen (hier das linksventrikuläre Myokard) durch Signalbeitrag aus den angrenzenden Voxeln verstärkt und bei der Auswertung ergeben sich zu hohe Werte für die Konzentration der verschiedenen detektierten Metaboliten.

- Negative Kontamination

Bei der negativen Kontamination wird das Signal aus dem untersuchten Volumen durch Signalbeitrag aus den angrenzenden Voxeln verringert und man erhält bei der Auswertung einen zu kleinen Wert für die berechneten Konzentrationen.

1.11 Statistische Auswertung

1.11.1 Bland-Altman-Plots

Um die in der Quantifizierung erhaltenen Werte des akquisitionsgewichteten Datensatzes mit denen aus dem Standard-Datensatz vergleichen zu können, wurden deshalb die von Bland und Altman eingeführten Plots verwendet, wo auf der x-Achse die Mittelwerte und auf der y-Achse die Differenzen aufgetragen werden [16], [15]. Dies ermöglicht darüber hinaus eine bessere visuelle Beurteilung der Abweichung zwischen den beiden Verfahren. Die zu prüfende Hypothese war, ob die ermittelten Konzentrationen der akquisitionsgewichteten Messungen in guter Übereinstimmung mit den Werten einer Standard-CSI-Messung stehen oder diese in ihrer Genauigkeit der Messung sogar übertreffen. Erwartet wurde eine geringere Standardabweichung und somit eine Verbesserung der Quantifizierung bei der akquisitionsgewichteten Messung, da durch die neu eingebrachte Wichtungsfunktion eine Verbesserung der Lokalisierungseigenschaften gegeben sein sollte.

1.11.2 Statistische Auswertung mit SPSS

Die Daten wurden an einem kommerziell erhältlichen PC mit Hilfe der Auswertsoftware SPSS (Statistical Package of the Social Sciences, Version 14.0; Microsoft Inc. Cop.) ausgewertet. Es wurde der nichtparametrische Rangsummentest für zwei unverbundene Stichproben nach Wilcoxon verwendet. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als signifikant angenommen.

2 Material und Methoden

2.1 Theoretischer Teil

Im Folgenden werden die theoretischen Modelle die der im Rahmen dieser Doktorarbeit durchgeführten Verbesserungen der ^{31}P -MRS zugrund liegen erläutert. Im Einzelnen sind dies der SLOOP-Algorithmus und dessen Qualitätskriterien, die Anwendung von SLOOP auf einen akquisitionsgewichtete 3D-CSI-Datensatz, das CORRECT-SLIM-Modell, die Theorie der ^{31}P -MRS mittels Vorsättigungspulsen und die Anwendungsmöglichkeit von akquisitionsgewichteter 3D-CSI- ^{31}P -MRS auf den rechten Ventrikel.

2.1.1 Rekonstruktion mit SLOOP

Wie in verschiedenen Arbeiten gezeigt werden konnte, eignet sich die räumliche Lokalisierungstechnik mittels optimaler Punktverbreiterungsfunktion für die Bestimmung der Konzentration energiereicher Phosphatverbindungen im menschlichen Herzmuskel [61].

Dabei werden zur MR-Bildgebung verschiedene Phasengradienten geschaltet. Das Signal S_m , welches zum Phasenkodierschritt k_m gemessen werden kann, ist gegeben durch:

$$S_m = \int_V K_{instr} B_{1r}(\vec{r}) e^{i\Delta\phi(\vec{r})} \sin \alpha(\vec{r}) e^{-i\vec{k}_m \vec{r}} \frac{1 - e^{-\frac{T_R}{T_1(\vec{r})}}}{1 - \cos \alpha(\vec{r}) e^{-\frac{T_R}{T_1(\vec{r})}}} c(\vec{r}) d\vec{r} \quad (2.1)$$

wobei K_{instr} eine Konstante ist, welche den Einfluss der Hardware auf das Signal beinhaltet. Das $B_{1r}(\vec{r})$ -Feld beschreibt die lokale Sensitivität der Empfangsspule. Im Fall von unterschiedlichen Anregungs- und Empfangsspulen muss man den räumlichen Phasen-Shift $e^{i\Delta\phi(\vec{r})}$, der aus den unterschiedlichen B_1 -Profilen beider Spulen stammt, berücksichtigen. Der lokale Flipwinkel α ist normalerweise proportional zum Feld der Anregungsspule. Im Fall von schichtselektiven Pulsen muss auch das Schichtprofil berücksichtigt werden. In diesem Zusammenhang muss man auch den Einfluss von Off-Resonanz-Effekten berücksichtigen, welche einen räumlichen Shift des Anregungsprofils verursachen. Da die longitudinal-Magnetisierung T_1 organspezifisch ist, zeigt diese Variable ebenfalls eine räumliche Abhängigkeit. Der Effekt der Phasenkodierung wird im Faktor $e^{-i\vec{k}_m \vec{r}}$ berücksichtigt. Der Parameter, der bestimmt werden soll, ist die lokale Konzentration, im engeren Sinne die lokale Spin-Dichte C_n unterschiedlicher Metaboliten wie PCr oder ATP, im untersuchten Objekt. Dafür teilen wir das Objekt in n-regionale Kompartimente mit

dem jeweilig korrespondierenden Volumen V_n . Diese Kompartimente sollten homogenen Spindichten C_n und eine bestimmte Relaxationseigenschaft T_R besitzen. Unter Verwendung dieser Annahme, kann die Gleichung 2.1 folgendermaßen umgeschrieben werden:

$$S_m = \sum g_{mn} c_n \quad (2.2)$$

mit g_{mn} :

$$g_{mn} = \int_V K_{instr} B_{1r}(\vec{r}) e^{i\Delta\phi(\vec{r})} \sin \alpha(\vec{r}) \frac{1 - e^{-\frac{T_R}{T_1(\vec{r})}}}{1 - \cos \alpha(\vec{r}) e^{-\frac{T_R}{T_1(\vec{r})}}} e^{-i\vec{k}_m \vec{r}} d\vec{r} \quad (2.3)$$

Fasst man nun Teile dieser Formel zu dem Faktor a_n zusammen, so erhalten wir folgende Gleichung:

$$g_{mn} = \int_{V_n} a_n(\vec{r}) e^{-i\vec{k}_m \vec{r}} d\vec{r} \quad (2.4)$$

mit a_n :

$$a_n = K_{instr} B_{1r}(\vec{r}) e^{i\Delta\phi(\vec{r})} \sin \alpha(\vec{r}) \frac{1 - e^{-\frac{T_R}{T_1(\vec{r})}}}{1 - \cos \alpha(\vec{r}) e^{-\frac{T_R}{T_1(\vec{r})}}} \quad (2.5)$$

Des Weiteren können wir ein System von linearen Gleichungen für alle Phasenkodierschritte M einführen und diese in eine Matrix-Form umwandeln:

$$\vec{S} = \overline{\overline{G}} \vec{C} \quad (2.6)$$

Eine Lösung dieser Gleichung kann erreicht werden durch eine Matrix-Inversion der komplexen Matrix G . Der Vektor der Konzentration C ist dann gegeben durch

$$\vec{C} = \overline{\overline{H}} \vec{S} \quad (2.7)$$

Eine Matrixinversion ist gegeben durch:

$$\overline{\overline{H}} \times \overline{\overline{G}} = \overline{\overline{E}} \quad (2.8)$$

H ist die Pseudo-Inverse-Matrix von G . E ist die Einheitsmatrix. Die pseudoinverse Matrix kann durch Anwendung einer SVD (SVD= single value decomposition) ermittelt werden.

Der Vektor \vec{S} , welcher das Signal jedes einzelnen Phasenkodierschrittes beinhaltet, wird durch die Messung bestimmt.

2.1.2 SRF: Spatial Response Function

Die SRF für ein Kompartiment n gibt an, wie jeder Punkt im Raum zum betrachteten Signal des Kompartiments n beiträgt. Die eine komplexwertige Variable oder die zwei unabhängigen Variablen, die die SRF enthält, stellen Phase und Amplitude dar. Dabei kann die *Amplitude* als die Helligkeit der Punkte und die *Phase* des gemessenen Signals als die Farbe dargestellt werden. Besitzt ein Punkt eine um 180° gedrehte Phase, trägt dieser zwar zum Signal bei, führt aber zu einer Abschwächung des Signals. Abbildung 2.1 gibt eine SRF wieder, wo für ein Kompartiment (grün umrandet) die SRF einer SLOOP-Lösung berechnet wurde.

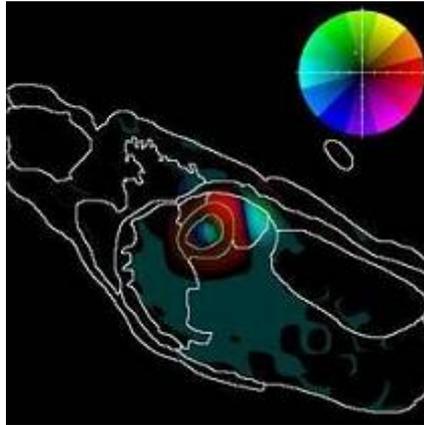


Abbildung 2.1: Darstellung der SRF

Theoretische Überlegungen von Marcei et al. [58] ergaben, dass die akquisitionsgewichtete Mittelung die effizienteste Methode für die Definition der räumlichen Antwortfunktion ist. Dabei zeigte sich beim Vergleich verschiedener Wichtungsverfahren, dass die Hanning-Wichtung einen guten Kompromiss zwischen Lokalisation und Sensitivität darstellt. Um zwei verschiedene Bild-Experimente zu vergleichen, ist es notwendig, dass beide Experimente die gleiche räumliche Auflösung haben. In dem folgenden Abschnitt wird das Konzept der räumlichen Antwortfunktion (**Spatial Response Function**) etabliert und erklärt, warum die SRF ein angebrachtes Messinstrument für die räumliche Auflösung eines Experiments ist.

Die SRF spiegelt wieder, wie das Signal von einem einzigen Punkt zu allen Lokalisationen in dem untersuchten Objekt beiträgt. Deshalb erlaubt die SRF die räumliche Auflösung eines lokalisierten Spektrums zurückzuverfolgen und direkt den Ursprung von Signalkontamination zu lokalisieren. Im Fall eines konventionellen, kartesischen k -Raumes mit $k_n = [n - (N + 1)/2]\Delta k$, $n = 1, 2, \dots, N$ und $\Delta k = 1/FOV$, ist die SRF eine Funktion mit einer charakteristischen Sinc-Form:

$$SRF(x) = \frac{\sin\left(\frac{\pi x}{\Delta x}\right)}{N \sin\left(\frac{\pi x}{N\Delta x}\right)} \quad (2.9)$$

Dies entspricht der fouriertransformierten Wichtungsfunktion des k -Raumes. Wenn N die absolute Anzahl von Phasenkodierschritten ist, dann kann die nominale räumliche Auflösung berechnet werden durch: $\Delta x = FOV/N$.

Für ein akquisitionsgewichtetes Experiment gilt: In [71] wurde gezeigt, dass die *Hanning*-Funktion einen guten Kompromiss zwischen Lokalisation und Sensitivität liefert. Für ein 1D-Experiment ist die Wichtungsfunktion des k-Raums gegeben durch:

$$w(k_x) = \frac{A}{2} \left(1 + \cos \left(\frac{2\pi \cdot k_x \cdot \Delta x}{B} \right) \right) \quad (2.10)$$

die dazugehörige SRF kann berechnet werden durch:

$$SRF(x) = \int_{k_{xmin}}^{k_{xmax}} w(k_x) e^{i2\pi k_x x} dk_x \quad (2.11)$$

Die Koeffizienten A und B, die in der Wichtungsfunktion eingeführt wurden, erlauben uns, die räumliche Antwortfunktion und die totale Dauer des Experiments an die des nichtgewichteten Experiments anzupassen. Abbildung 2.2 zeigt im Vergleich die gewichtete und ungewichtete Funktion für ein 3D-Experiment. Die Abbildung 2.4 zeigt die jeweils korrespondierende räumliche Auflösungsfunktion für das nichtgewichtete (links) und das gewichtete Experiment (rechts).

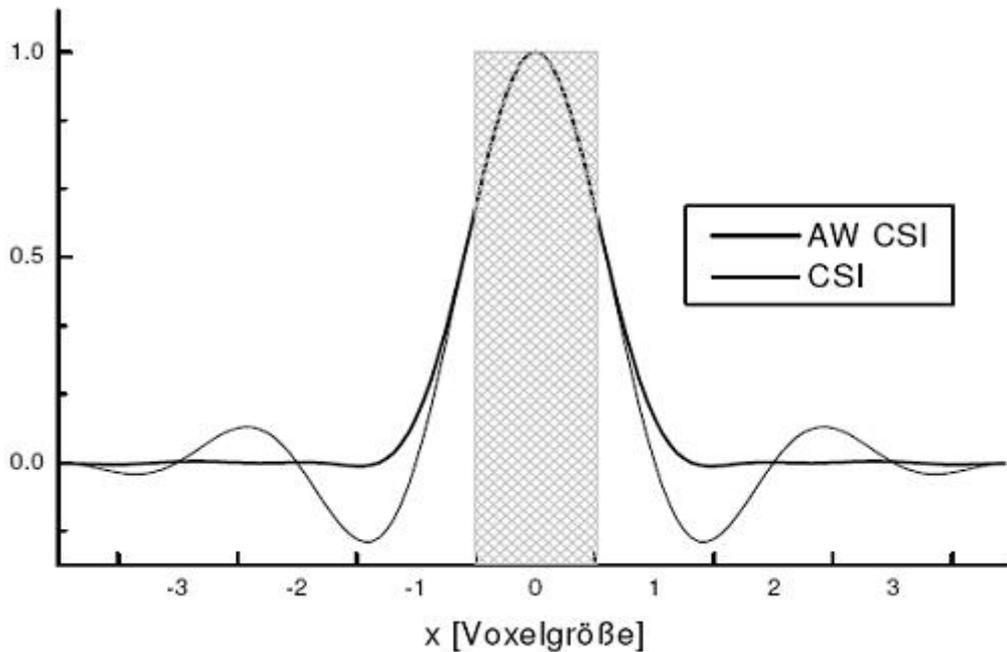


Abbildung 2.2: Gewichtete und ungewichtete CSI-Funktion

Wie man sehen kann, zeigen beide SRF innerhalb des interessierenden Voxels den gleichen Verlauf, wohingegen die ungewichtete Funktion wesentlich stärkere Seitschwingungen aufweist. Diese führen zu einem Signalbeitrag aus angrenzenden Bildbereichen, was die Ergebnisse der

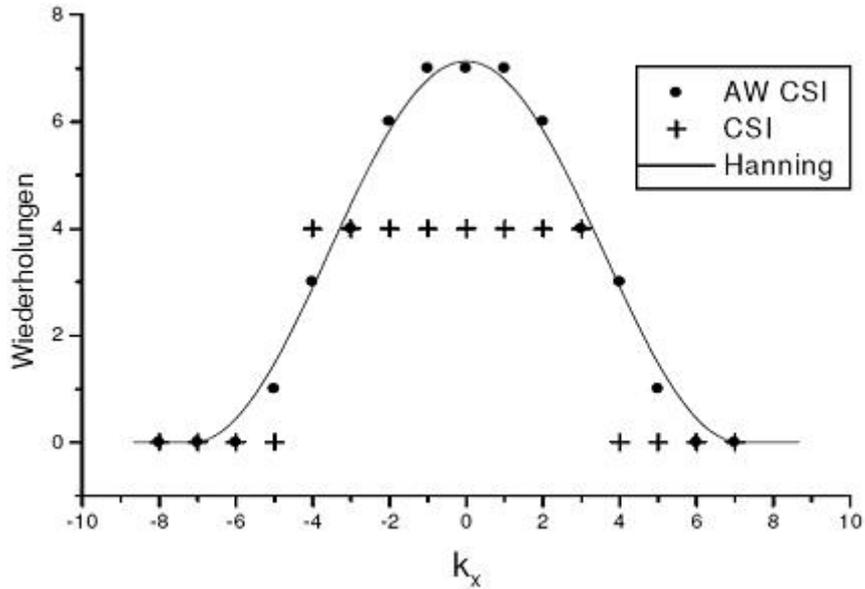


Abbildung 2.3: Vergleich von AW CSI und Hanning-Funktion

MRS verfälscht und zu Fehlinterpretationen bei der Quantifizierung führen kann.

Um für beide Experimente die gleiche räumliche Auflösung und Sensitivität zu erhalten, muss die Form der SRF innerhalb des VOI (**V**olume of **I**nterest), welches durch die Auflösung Δx gegeben ist, übereinstimmen.

Um die Bedingung zu erfüllen, dass die Dauer der Aufnahme für beide Experimente die gleiche sein soll, muss das Integral unter der Wichtungskurve des gewichteten und des nichtgewichteten Experiments die gleichen Werte haben.

Da die Anzahl von Akkumulationen für jeden einzelnen Phasenkodierschritt nur einen ganzen Wert annehmen kann, müssen wir die berechnete Wichtungsfunktion mittels ganzer Zahlen annähern.

Im Unterschied zum CSI-Experiment hat die SRF für das SLOOP-Experiment nicht die gleiche charakteristische Form. Sie muss in jedem neuen Experiment für jedes Kompartiment unter Verwendung folgender Gleichung berechnet werden:

$$SRF_n(\vec{r}) = \sum h_{nm} a_n(\vec{r}) e^{i\vec{k}_m \vec{r}} \quad (2.12)$$

Wobei $a_n(\vec{r})$ dem Faktor entspricht, der in Gleichung 1.3 eingeführt wurde.

Da dieser Faktor nicht durch die Phasenkodierung beeinflusst wird, können die Matrixelemente H von der pseudoinversen Matrix von G als Wert einer gewichteten Funktion, welche für ein spezielles Experiment angepasst wurde, betrachtet werden.

Der Rekonstruktionsalgorithmus für SLOOP beinhaltet eine interessante Beziehung: Von der Bedingung $HG=E$ für die Berechnung der pseudoinversen Matrix, erhält das Integral der komplexen SRF über das interessierende Kompartiment genau den Wert 1 und das Integral über

alle anderen Kompartimente den Wert 0. Abbildung 2.4 (links) zeigt beispielhaft die theoretische räumliche Antwortfunktion für eine Standard-3D-CSI-Messung. Diese weist im Vergleich zu einer theoretisch berechneten Antwortfunktion bei einer akquisitionsgewichteten 3D-CSI-Messung (siehe Abbildung 2.4 (rechts)) größere Signalbeiträge aus benachbarten Voxeln auf. Dabei dient Abbildung 2.4 lediglich zur Visualisierung der unterschiedlichen Verteilung der beiden Funktionen in der Umgebung des Voxels, es liegt innerhalb der beiden Abbildungen nicht dieselbe Auflösung vor. Im eigentlichen Experiment wurden diese aufeinander angepasst.

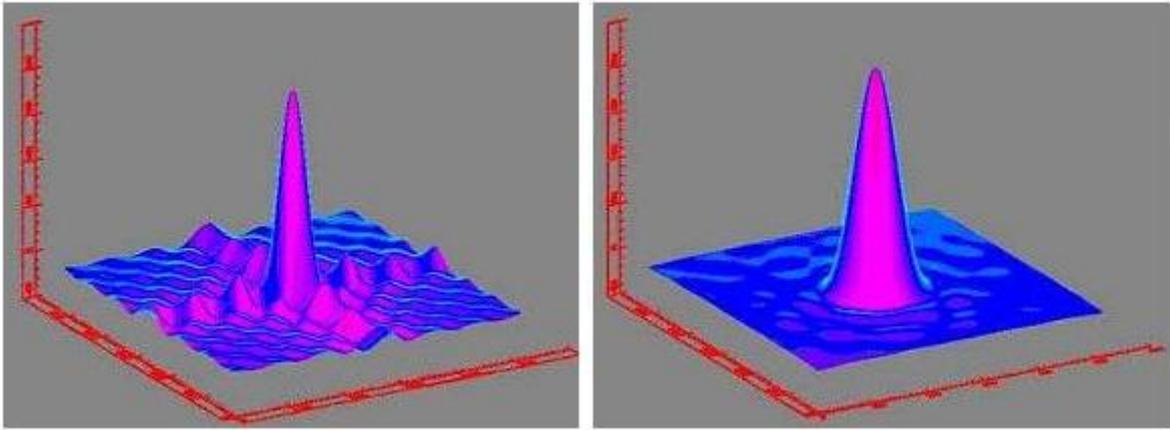


Abbildung 2.4: SRF bei Standard-3D-CSI (links) und akquisitionsgewichteter 3D-CSI (rechts)

2.1.3 Qualitätskriterien für die Lokalisationseigenschaften

Um einen objektiven Vergleich zwischen unterschiedlichen Rekonstruktionsverfahren zu ermöglichen, wurde von von Kienlin et al. [45] für die Quantifizierung von energiereichen Phosphatverbindungen mittels SLOOP zwei verschiedene Qualitätskriterien eingeführt. Diese Kriterien beschreiben anhand eines Zahlenwertes die Güte des jeweiligen Rekonstruktionsverfahrens. Für die Überprüfung der Güte der spektroskopischen Daten und die Durchführung des CORRECT-SLIM-Algorithmus wurden diese Kriterien angewandt.

2.1.3.1 Das Lokalisationskriterium L_n

Das Lokalisationskriterium ist ein theoretisches Kriterium, welches die maximalen Kontamination angibt. So schätzt es die maximale Kontamination eines Signals durch Signale, die nicht zum interessierenden VOI gehören, ab. Gleichung 2.13 veranschaulicht die Formel für die Berechnung der Güte der Lokalisation für ein bestimmtes Kompartiment n .

$$L_n = \int_{\text{Volumen} \neq \text{ROI}} |SRF(\vec{r})| d\vec{r} \quad (2.13)$$

Es beschreibt also den „am schlimmsten anzunehmenden Fall“, da der Betrag gebildet wird: Jegliche Kontamination wird aufaddiert, auch wenn sie sich in der Regel durch Phasenauslöschung aufhebt. Im Idealfall ist $L_n=0$, d.h. das Signal wird nicht kontaminiert. Ein kleines L_n bedeutet also eine kleine Amplitude der SRF außerhalb des betrachteten ROI und damit eine gute Lokalisation.

2.1.3.2 Die Efficiency E_n

Das Empfindlichkeitskriterium beschreibt den Signalverlust, der durch die Lokalisierung entsteht: Durch jede Lokalisationstechnik geht Signal verloren, da die SRF keine Rechteckfunktion ist und so an den Rändern des VOI weniger Signal berücksichtigt wird. Bei der Phasenkodierung ist dieser Effekt dadurch einsichtig, dass innerhalb eines Voxels eine Phasendispersion stattfindet, die eine teilweise Auslöschung des Signals bewirkt.

Das Empfindlichkeitskriterium E_n gibt so für ein VOI (= Voxel of interest) n das SNR-Verhältnis zwischen dem betrachteten Experiment und einem theoretischen Experiment, bei dem die Umgebung des VOI entfernt worden ist, an. In letzterem könnte das Signal ohne Lokalisation und damit ohne Phasendispersion aufgenommen werden. Seine Berechnung geht aus Formel 2.14 hervor. Im Idealfall des Experiments, bei dem die Umgebung des VOI entfernt wurde, entstünde kein Signalverlust, also wäre $E_n = 1$. Dies entspricht aber nicht der *in-vivo*-Bedingungen einer ^{31}P -MRS des menschlichen Herzens. Bei einer Lokalisationstechnik, die mit Phasenkodierung arbeitet, entsteht jedoch ein Signalverlust. Bei einem VOI mit der Abmessung der nominellen räumlichen Auflösung beträgt die Abschwächung pro Dimension 13% [59]. Ein 3D-CSI-Experiment weist so einen Wert von $E_n \approx 0,66$ auf. Ein großer Wert für die Efficiency bedeutet also eine gute Ausschöpfung des Signals und damit eine gute Sensitivität.

$$E_n = \frac{\left(\frac{S}{N}\right)_{SLOOP}}{\left(\frac{S}{N}\right)_{ideal}} = \left(\frac{1}{V_n \sqrt{\sum_m |h_{nm}|^2}} \right) \quad (2.14)$$

Abbildung 2.5 veranschaulicht zusammenfassend die beiden vorgestellten Qualitätskriterien und ihre Beurteilung anhand der korrespondierenden SRF.

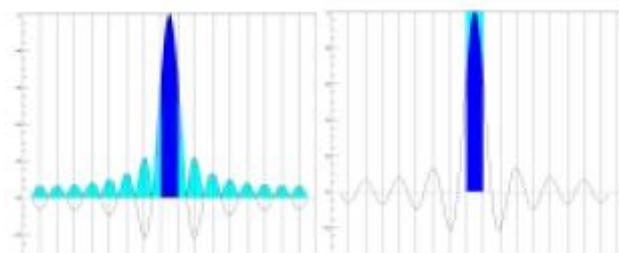


Abbildung 2.5: Visualisierung von Lokalisation (links) und Efficiency (rechts)

2.1.4 Das CORRECT-SLIM-Modell

Contamination Reduction in the Reconstruction of SLIM verwendet die Information der räumlichen Antwortfunktion einer SLIM/SLOOP-Rekonstruktion, um eine neue Lösung mit kleinerer Kontamination aus Nachbarregionen zu bestimmen. Der SLOOP-Algorithmus stellt zwar die Kontamination des ^{31}P -Spektrums aus dem Myokard durch andere Kompartimente fest, lässt diese aber bei der Berechnung der Spektren unberücksichtigt. Deshalb wurde ein neuer Algorithmus implementiert, welcher diese Information über die Kontamination aus angrenzenden Kompartimenten berücksichtigt und eine Reduktion derselben ermöglicht [92]. Dabei werden die von SLOOP berechneten Datensätze als Ausgangswert herangezogen. Durch Neuberechnung der oben eingeführten räumlichen Antwortfunktion (SRF) soll es dann möglich sein, die Kontamination des Myokardsignals durch andere Kompartimente zu unterdrücken.

Eine technische Schwierigkeit bei der ^{31}P -MRS stellt das spulennahe Signal aus der Brustmuskulatur dar, da diese hohen Konzentrationen von PCr und ATP beinhaltet. So ist in der in Abschnitt 2.1.2 gezeigten Abbildung 2.1 deutlich zu erkennen, dass auch Signalanteile außerhalb des betrachteten Kompartiments gemessen wurden. Um diese Kontamination des Myokardsignals durch Signalanteile aus der Brustwand zu verringern, wird der SLOOP-Algorithmus mehrfach iterativ durchlaufen, so dass bei jedem Durchlauf die SRF besser an das Myokard angepasst wird. Um die Kontamination aus dem Nachbarkompartiment zu reduzieren, muss die SRF des betrachteten Kompartiments auf einem benachbarten Kompartiment von der SLOOP-Lösung H_{SLOOP} abgezogen werden. Bei der Berechnung dieser Lösung durch eine Fourierentwicklung wurden die letzten Elemente der Fourierreihe nicht in die Berechnung mit einbezogen.

Da so diese höheren Frequenzen aufgrund der limitierten räumlichen Auflösung des CSI Experiments nicht ausgewertet werden, ist es nicht möglich, die exakte Lösung zu finden, aus der die in Abbildung 2.7 (rechts) gezeigte SRF berechnet werden kann. Da zu wenig Basisfunktionen zur Entwicklung des Signals zur Verfügung stehen, „schwappt“ das Signal in die Nachbarkompartimente über. Daher ist die Lösung, aus der die SRF berechnet werden kann durch eine Lösung H_{kont} , aus der die in Abbildung 2.7 (rechts) gezeigte SRF berechnet werden kann, angenähert worden.

Nach der Berechnung von H_{kont} enthält der Lösungsvektor Anteile aus den anderen Kompartimentvektoren. Durch eine Projektion des Vektors in den Raum des Kompartiments H_{komp} wird dieser Signalanteil wieder unterdrückt. Würde dies nicht geschehen, so hätte die erzielte Lösung aus der die neue SRF berechnet wird, eine Nettokontamination aus allen anderen Kompartimenten. Zieht man die angenäherte Lösung für die Kontamination (H_{kont}) von der SLOOP-Lösung (H_{SLOOP}) ab, erhält man als Ergebnis H_{mod} . Dies ist, im Allgemeinen, ein weniger kontaminiertes Signal des betrachteten Kompartiments.

$$H_{mod} = H_{SLOOP} - H_{Kont} \quad (2.15)$$

Die zu H_{mod} gehörige SRF (SRF_{mod}) kann ebenfalls auf diesem Wege berechnet werden.

$$SRF_{mod} = SRF_{SLOOP} - SRF_{Kont} \quad (2.16)$$

Die Länge des Signalvektors ist durch das „überschwappen“ des Signals noch nicht exakt. Um die Lösung weiter anzunähern, muss ein Faktor σ gefunden werden, der diese Länge optimiert, sodass im Endergebnis die Kontamination weiter gesenkt wird.

Nach der Berechnung von H_{Kont} und σ kann die SLOOP-Lösung verändert werden. Die am wenigsten kontaminierte Lösung H_{opt} ergibt sich dann wie folgt:

$$SRF_{opt} = SRF_{SLOOP} - \sigma \times SRF_{Kont} \quad (2.17)$$

Durch Rekursion dieses Verfahrens ist es möglich, das Ergebnis weiter zu verbessern. Dabei wird aus SRF_{opt} der Signalanteil berechnet, der als noch vorhandene Kontamination des betrachteten Kompartiments ausgegeben wird. Daraus kann erneut ein H_{mod} und ein σ berechnet werden, wodurch die gesuchte Lösung H_{opt} weiter angenähert werden kann.

Abbildung 2.6 veranschaulicht den Kurzachsenschnitt und das dazugehörige Segmentationsbild, auf dessen Grundlage die PSF für die einzelnen Kompartimente berechnet werden kann.

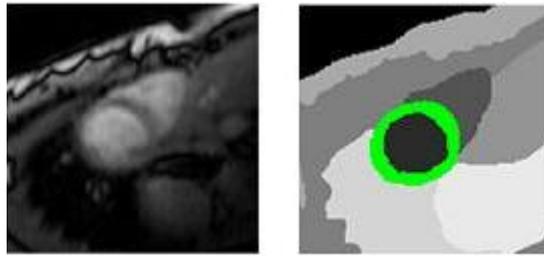


Abbildung 2.6: Kurzachsenschnitt und korrespondierendes Segmentationsbild

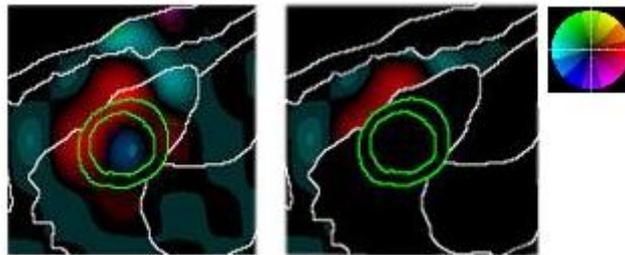


Abbildung 2.7: PSF für linksventrikuläre Myokard (links) und Brustwand (rechts)

Wie in Abbildung 2.7 deutlich zu erkennen ist, gibt es einen starken Signalbeitrag in der PSF des linksventrikulären Myokards aus umgebenden Gewebe, hauptsächlich aber aus der Brustwand.

In Abbildung 2.8 ist nun die PSF für die Annäherung der Kontamination der PSF des linksventrikulären Myokards durch Signalanteile aus der Brustwand (links) und nach dem Durchlaufen des CORRECT-SLIM-Algorithmus (rechts) dargestellt. Im Vergleich zur ursprünglichen PSF ist hier eine deutliche Signalreduzierung von Signalanteilen aus der Brustwand zu erkennen.

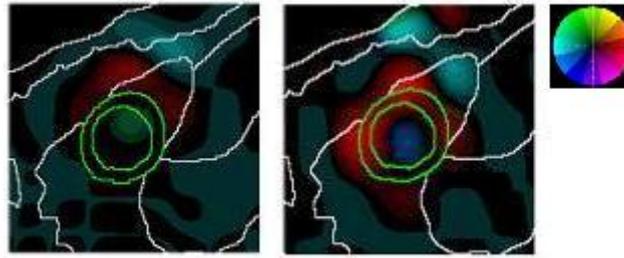


Abbildung 2.8: PSF für die Annäherung der Kontamination aus der Brustwand (links) und nach CORRECT-SLIM (rechts)

Zudem liegt die PSF mit ihrer Amplitude und Phase besser in dem segmentierten linksventrikulären Myokardring.

2.1.5 Die ^{31}P -MRS mit Vorsättigungspulsen

Eine weitere Möglichkeit zur Verringerung von Kontamination stellt neben dem CORRECT-SLIM-Modell die Unterdrückung von Signalbeitrag aus Bereichen außerhalb des Myokards durch sogenannte Vorsättigungspulse dar. Hierbei können verschiedene Techniken zur Anwendung kommen:

- die sogenannte frequenzselektive Signalsuppression [29]
- die T1-abhängige Signalsuppression (STIR) [62]
- die Spectral Saturation with Inversion Recovery (SPIR) [88]

In der Spektroskopie wird überwiegend die frequenzselektive Signalsuppression verwendet. Dabei wird über einen frequenzselektiven RF-Impuls das Signal gesättigt, welches durch diese bestimmte Frequenz angeregt wird. Die vorgestellte Methode der ^{31}P -MRS des menschlichen Herzens erlaubt einen Einblick in den kardialen Energiestoffwechsel ohne invasive Maßnahmen. Auch wenn bereits viele Publikationen ([79], [82], [19], [14], [64], [5], [55]) die Fähigkeiten der ^{31}P -MRS demonstriert haben, verhindern technische Schwierigkeiten, wie das durch den ^{31}P -Kern bedingte geringe SNR-Verhältnis und die zeitaufwendige Nachverarbeitung, eine Anwendung im klinischen Alltag. Speziell die Kontamination des Myokardsignals durch angrenzendes Gewebe erfordert die Anwendung von komplizierten Nachverarbeitungsprozessen [84] [61]. Ein Versuch die Verfälschung des Signals aus dem Herzmuskel zu verringern war die Einführung der SLOOP-Methode. Diese Methode optimiert die Sensitivität und minimiert den Lokalisierungsfehler durch Berechnung eines optimalen Sets von Phasenkodiergradienten, welches die Punktverbreiterungsfunktion auf die Form des zu untersuchenden Volumens anpasst. Die zeitaufwändige Nachverarbeitung (Segmentation der Herzbildgebung, verschiedene andere Nachverarbeitungsschritte) bleiben als Nachteil dieser Methode bestehen. Die kürzlich eingeführte Technik der akquisitionsgewichteten 3D-CSI -Methode beruht auf einer Verbesserung der räumlichen Antwortfunktion. Das kann erreicht werden durch eine Messanordnung, welche von einer normalen k-Raum-Messung abweicht: Für die einzelnen Phasenkodierschritte werden nach einer bestimmten Verteilung (berechnet aus einer bestimmten Wichtungsfunktion) verschiedene Anzahlen von Akquisitionen durchgeführt. Normalerweise wird eine sogenannte Hanning-Funktion [57] verwendet, da diese einen guten Kompromiss zwischen Sensitivität und Auflösung darstellt [57]. Die akquisitionsgewichtete Messung erlaubt die Zunahme der Signalstärke und eine Verringerung der Kontamination mit einer unveränderten oder sogar verbesserten räumlichen Auflösung [49].

Auch wenn diese Technik die Form der räumlichen Antwortfunktion verbessert und dadurch „Voxel-Bleeding“ bis zu einem gewissen Grad verhindert, ist immer noch eine Kontamination des Myokardsignals von unmittelbar an das Myokard angrenzendem Gewebe vorhanden. Das Ziel war zu zeigen, ob akquisitionsgewichtete ^{31}P -CSI-Messungen mit räumlichen Sättigungspulsen robuste Ergebnisse innerhalb einer auch im klinischen Alltag vertretbaren Zeitspanne liefern. Deshalb wurde die Verteilung der ^{31}P -Metaboliten wie PCR und ATP sowohl im gesunden Myokard als auch im infarzierten Myokard untersucht. Zusätzlich wurde die verzögerte Aufnahme von Kontrastmittel im infarzierten Gewebe durch die LE-Technik [61] untersucht und mit den Ergebnissen der spektroskopischen Messungen verglichen.

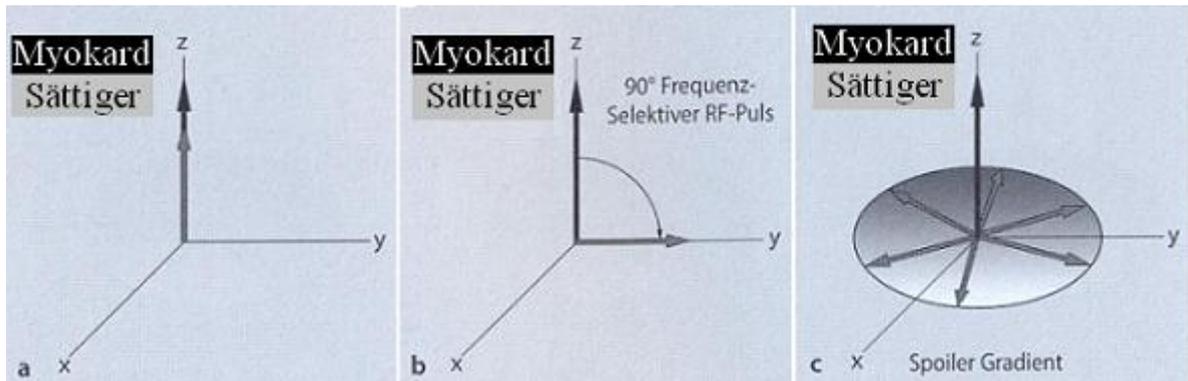


Abbildung 2.9: Selektive Suppression von ^{31}P -Signal aus Sättigerregionen, modifiziert nach [90]

Abbildung 2.9 veranschaulicht den Verlauf der Magnetisierung für die beiden interessierenden Regionen, d.h. *Myokard* (Signal soll erhalten bleiben) und die verschiedenen Sättigerregionen (*Sättiger*, Signal soll unterdrückt werden). Durch sogenannte Spoilergradienten ist es möglich, die Magnetisierung der einzelnen abgésättigten Regionen in der xy-Ebene zu zerstören, so dass nur noch die Magnetisierung aus dem Myokard erhalten bleibt. So kann der Signalbeitrag durch an das Myokard angrenzendes Gewebe minimiert werden. Abbildung 2.10 veranschaulicht die bei der Spektroskopie mittels Vorsättigungspulsen verwendete Sequenz. Dabei wird zunächst eine Nuclear Overhauser-Verstärkung wie sie in [10] beschrieben wurde, aufgebaut. Danach werden die entsprechenden Sättigungspulse für die zu sättigenden Regionen ausgestrahlt. Dann erfolgt die Aufnahme des FID's für die CSI-Bildgebung. Wie in Abbildung 2.11 zu sehen ist werden zwei Sättigungsblocks entlang der Brustwand positioniert und ein Sättigungsblock hinter das Herz zur Absättigung der Leber, Bauchorgane und angrenzendem Gewebe. Ziel war es, ein metabolisches Bild der PCr-Verteilung im menschlichen Herzen direkt nach der MR-Messung zu erhalten und die aufwändige und langwierige Nachbearbeitung bei der herkömmlichen ^{31}P -MRS-Spektroskopie des Herzmuskels mittels SLOOP zu umgehen. Aufgrund der vorhandenen Inhomogenitäten der Spulenprofile wurde die Möglichkeit für eine B1-Feld-Korrektur untersucht und bei CSI-Datensätzen vor der spektroskopischen Nachbearbeitung durchgeführt. Dies erfolgte durch eine in IDL¹(Research Systems Inc., Boulder, CO, USA) geschriebene Software.

¹Interactive Data Language

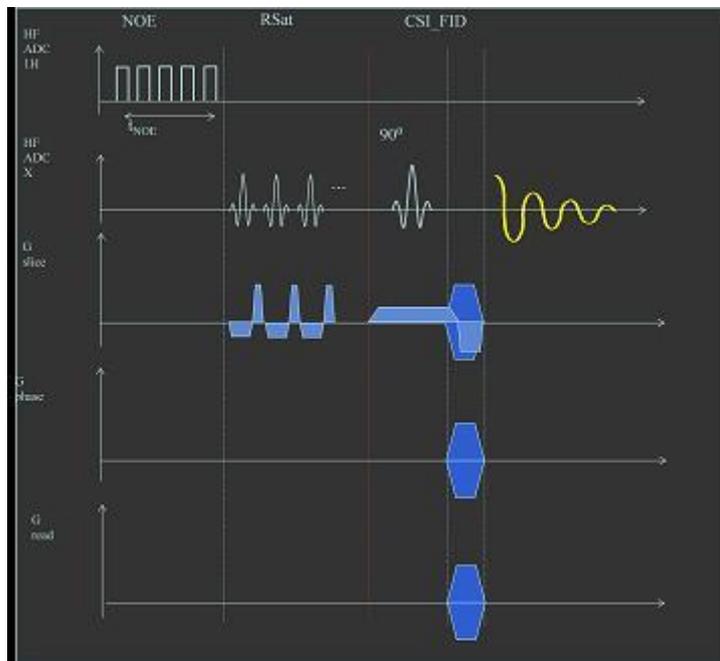


Abbildung 2.10: Sequenz mit räumlichen Sättigungspulsen

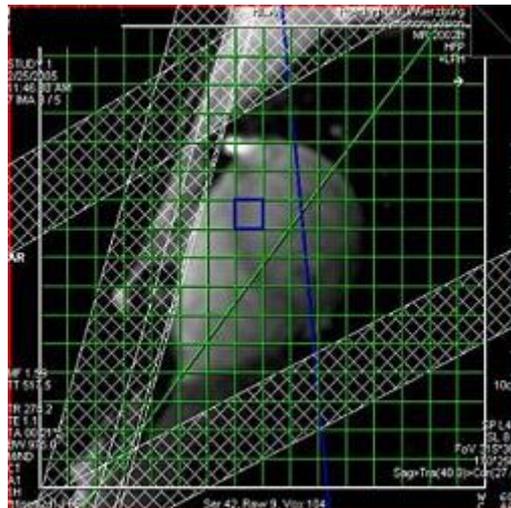


Abbildung 2.11: Darstellung der Positionierung der Sättigungsblocks (grau schraffiert)

2.2 Praktischer Teil

2.2.1 Messanordnung und Datenaufnahme

Alle MRT und MRS-Untersuchungen fanden an einem Ganzkörpermagnetographen des Instituts für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg statt. Die Auswertung der Datensätze erfolgte an Rechnern im gleichen Gebäude.

2.2.1.1 Der Tomograph

Die Messungen wurden an einem 1.5 T Magnetom Symphony Vision (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Dies ist ein Ganzkörpermagnetograph mit einer Feldstärke von 1,5 T, einer maximalen Gradientenamplitude von 25 mT/m bei einer Risettime von 600 μ s. Für X-Kern-Untersuchungen war er mit einem Breitbandverstärker ausgestattet. Die Messanordnung erlaubte die Anwendung des Nuclear-Overhauser-Enhancement (NOE) [10], [7], [45], [52], [55], [61].

2.2.1.2 Die Sende- und Empfangsspule

Für alle Untersuchungen wurde eine Doppel-Resonanz -Herz -Leber $^{31}\text{P}/^1\text{H}$ -Oberflächenspule verwendet. Diese besteht aus einer quadratischen Spule (Kantenlänge 27 cm), welche sowohl für die Anregung von ^{31}P und ^1H -Frequenzen sowie zum Empfang des Protonensignals benutzt werden kann. Durch die Kantenlänge von ca. 27 cm erzeugt dieser Ring im empfindlichen Bereich der Spule ein relativ homogenes Anregungsfeld. Die Detektion des ^{31}P -Signals erfolgte mittels einem Schmetterlings-Spulen-Paar (Quadraturspule) mit einem Durchmesser von 12 cm. Die Geometrie der Spule war dabei eine 8-förmige 24 cm x 14 cm Schleife und eine rechteckige 12 cm x 14 cm Spule (siehe Abbildung 2.12). Die geringe Kantenlänge limitiert zwar die Eindringtiefe, verringert jedoch auch das empfangene Rauschen. Die quadratische Anordnung der Spule bewirkt im Idealfall eine SNR-Steigerung von $\sqrt{2}$. Bei jeder Messung wurde eine externe Referenz (20 ml Ethanol mit 3,4 mol/l Phenylphosphorsäure [PPA]) mitgemessen. Die T_1 -Relaxationszeit der Referenzlösung wurde mittels Chromacetylacetonat (CrAcAc) auf etwa 0,26 s herabgesetzt. Diese Referenz befand sich unterhalb der Spule in optimierter Position, so dass bei simulierten Stromverhältnissen möglichst wenig Empfindlichkeitsunterschiede auftreten (siehe grüner Ring in Abbildung 2.13). Da die Referenzlösung eine chemische Verschiebung von +20 ppm gegenüber PCr aufwies, konnte eine Interferenz mit den interessierenden Signalamplituden von PME, P_i , PDE, PCr und den verschiedenen ATP-Peaks ausgeschlossen werden [43], [44]. Das B_1 Feld der Spule wurde mit Hilfe des Biot-Savart-Gesetzes berechnet, in diesem Zusammenhang wurden die Effekte von dielektrischem Verlust durch die Ladung der Spulen nicht berücksichtigt. Die Spule wurde mittig über dem Herzen des Patienten positioniert. Um Atemartefakte zu vermeiden, wurden die Untersuchungen in Bauchlage durchgeführt. Für die Bestimmung der Spulenposition wurde ein Lokalisationsgitter aus Kunststoffschläuchen (gefüllt

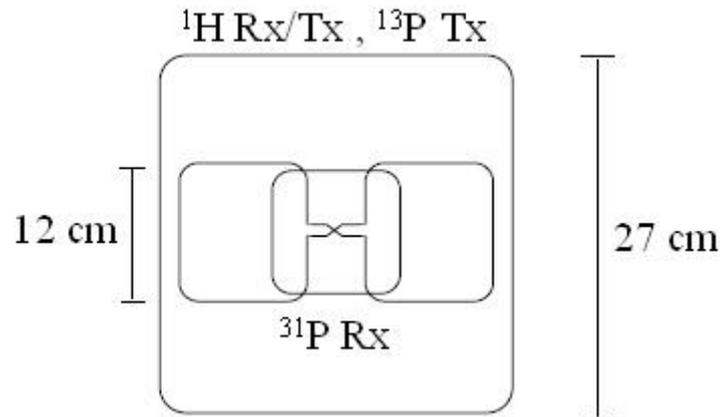


Abbildung 2.12: Geometrie der Doppelresonanz-Quadratur-Spule

mit Silikon) neben der Spule in die Patientenunterlage eingebracht ($d = 2$ mm). Zwei Positionierungsbilder (sagittal und transversal) wurden bei jeder Messung mit aufgenommen, auf denen die Position der angeschnittenen Schläuche bestimmt werden konnte. So war es möglich, den Abstand zwischen Spulensystem und Patientenherz exakt zu bestimmen (siehe rote Ringe in Abbildung 2.13).

Für die Herzschlaggetriggerte Aufnahme (sog. „prospective cardiac gating“) wurde ein 3-Punkt Standard-EKG vom Rücken des Probanden/Patienten abgeleitet: die oberste Elektrode wurde oberhalb des Schulterblattes, die mittlere Elektrode unterhalb des Schulterblattes und die dritte Elektrode in mittlerer Axillarlinie in Mamillenhöhe angebracht. Dabei ist die dritte Elektrode für die Höhe der R-Zacke und damit für die Artefaktanfälligkeit verantwortlich. Die Position des Herzens in Bezug auf die Spule wurde mit Hilfe von true-FISP²-Bildern optimiert. Danach wurde die Position der kurzen Herzachse ermittelt, und EKG getriggert ein Bilderstapel für die Segmentation des menschlichen Herzens aufgenommen. Sowohl die Segmentationsbilder als auch die CSI-Bilder wurden während der diastolischen Herzphase aufgenommen. Der Flip-Winkel im Referenzröhrchen wurde bei der Frequenz von PPA, unter Verwendung einer Serie von FID-Sequenzen mit 13 unterschiedlichen rf-Puls-Amplituden (siehe Abbildung 6.5), bestimmt.

²FISP=Fast imaging with steady sstate precision

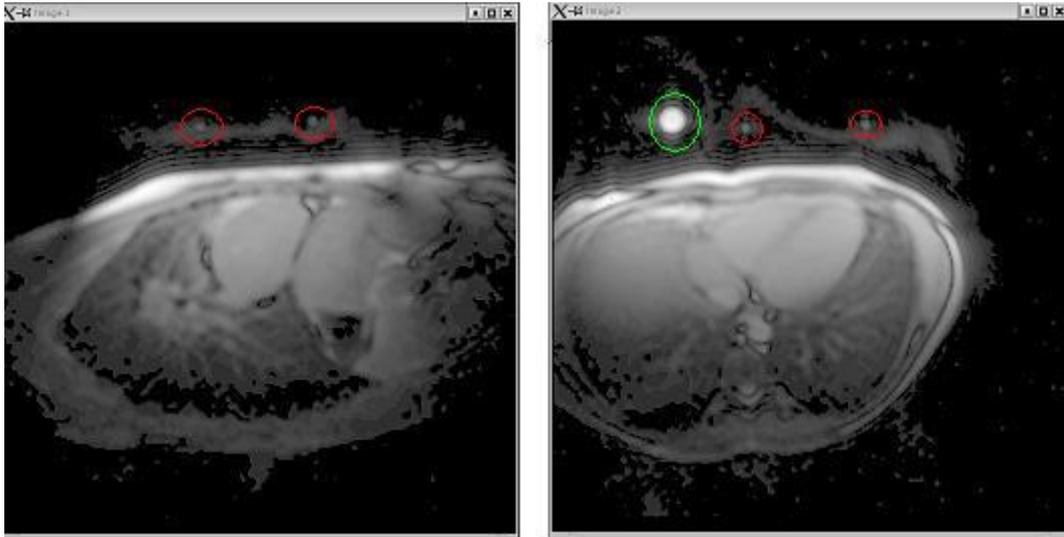


Abbildung 2.13: Schnittbildführung zur Bestimmung der Spulenposition

2.2.1.3 Schnittbildführung bei der ^{31}P -MRS des Herzen

Bei der MR-Untersuchung des Herzens werden doppelt-angulierte Bilder entlang der anatomischen Herzachse angefertigt. Auf axialen Scouts wird die Herzspitze und die Mitte der Mitralklappe lokalisiert. Aus diesen beiden Punkten wird dann der orientierende linksventrikuläre Zweikammerblick dargestellt. Auf diesem aufbauend wird der orientierende Vierkammerblick eingestellt. Die kurze Herzachse wird auf dieser Planungsebene durch eine Schicht entlang der Klappenebene abgebildet mit Schichtführung durch die ventrale Insertion der Trikuspidalklappe und die dorsale Insertion der Mitralklappe. Die exakte Ausrichtung parallel zur Klappenebene ist Grundlage der vergleichenden Quantifizierung der rechts- und linksventrikulären Volumina. Der tatsächliche Vierkammerblick (lange Herzachse) wird dann auf einer mittleren Schicht der kurzen Herzachse mit Achsenführung durch die Zentren beider Ventrikel geplant. Anschließend können auf dem Vierkammerblick der linksventrikuläre Zweikammerblick durch Schichtführung durch die Mitte der Mitralklappe und die Herzspitze sowie der rechtsventrikuläre Zweikammerblick durch Schichtführung durch die Mitte der Trikuspidalklappe und die Spitze des rechten Ventrikels geplant werden [7], [9], [13], [6], [8]. Zusammenfassend zeigt Tabelle 2.1 und Tabelle 2.2 die Einstellungswerte für die Standard und die akquisitionsgewichtete 3D-CSI-Messung. Dabei wurde insbesondere darauf geachtet, bei beiden Verfahren die gleiche nominelle Auflösung (hier: 25cm^3) zu verwenden.

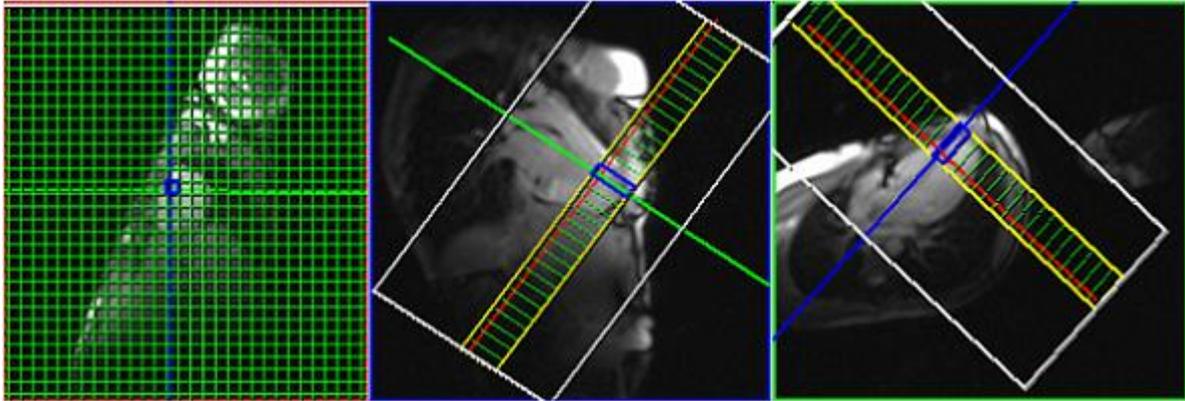


Abbildung 2.14: Schnittbildführung bei einer 3D-CSI

Einstellungen bei Standard-3D-CSI

Matrix:	16x16x8	Trigger:	EKG
FOV:	400x400x320mm ³	Phasenschritte:	2048
B ₀ :	1.5T	räuml. Auflösung:	25cm ³

Tabelle 2.1: Einstellungswerte Standard-CSI

Einstellungen bei akquisitionsgewichteter 3D-CSI

Matrix:	13x13x13	Trigger:	EKG
FOV:	400x400x320	Phasenschritte:	2107
Wichtungen (im Zentrum vom k-Raum):	8	räuml. Auflösung:	25cm ³

Tabelle 2.2: Einstellungswerte AW-CSI

2.2.2 Datennachverarbeitung

Die Bildnachbearbeitung wurde mittels eines PCs (Pentium 4, 2.4 GHz) unter Verwendung verschiedener Betriebssysteme (Linux, SUN und Windows-XP) durchgeführt.

2.2.2.1 Die Segmentation

Für die Segmentation der Bilder und die Anwendung des SLOOP-Algorithmus wurde eine speziell für diesen Zweck entwickelte Software, geschrieben auf IDL (engl.: **I**nteractive **D**ata **L**anguage) benutzt, die auf Arbeiten von [76] und [36] aufbaut. Die Verwendung von IDL war für die Durchführung der Bildnachverarbeitung besonders geeignet, da sie auch bei großen Datenmengen gute Ergebnisse liefert.

Durch die Segmentierung entsteht ein Datensatz, der die Lage verschiedener Kompartimente markiert. So werden die eingezeichneten Konturen in Regionen umgewandelt, wobei die Konturen die Kompartimentgrenzen darstellen. Dabei ist es möglich, die Grenzen als Konturbild dem Originalbild zur Kontrolle zu überlagern (vergl. Abb. 6.2). In Abbildung 2.15 ist ein Schnitt durch den Thorax und das dazugehörige Segmentationsbild zu erkennen. Ausgehend von mit der in Abschnitt 2.2.1.3 erläuterten Schnittbildführung erhaltenen ^1H -Bildern wird die Segmentierung erstellt, aus der die einzelnen Kompartimente hervorgehen (siehe Tabelle 2.3). Die Segmentierung dient hierbei dazu, die einzelnen Raumpunkte den Kompartimenten und damit ihrer entsprechenden anatomischen Struktur zuzuordnen. Die Matrix der Kompartimente enthält so bei 12 Kompartimenten und einem leeren Kompartiment nur Werte zwischen 0 und 12. Die Zahl Null bedeutet hier, dass der Raumpunkt keinem Kompartiment zugeordnet wurde (Luft) und die Zahl 12 steht für das Referenzobjekt. So entsteht durch Segmentierung der Myokardschichten und 3 zusätzlicher Schichten ober- und unterhalb des Herzmuskels ein Schichtstapel aus durchschnittlich 18 segmentierten Schichten der insgesamt 36 aufgenommenen Bilder (siehe Abbildung 6.3). Die dabei entstehende dreidimensionale Rekonstruktion des linksventrikulären Myokards zeigt Abbildung 6.4. Diese Segmentationsdaten werden als wesentlicher Teil des sog. Priorknowledge (siehe Abbildung 6.1) zusammen mit dem Datensatz der Spektroskopie für die Berechnung der einzelnen Stoffwechselkonzentrationen in den unterschiedlichen Kompartimenten mittels des SLOOP-Algorithmus benötigt. In der vorliegenden Arbeit kam das Kompartiment für das linksventrikuläre Myokard (Kompartiment Nr.2) sowie dessen Kontamination durch das Kompartiment der Brustmuskulatur (Kompartiment Nr. 10) zur Auswertung. Für die Auswertung am rechten Ventrikel wurde die Segmentation durch ein zusätzliches Kompartiment ergänzt.

die 12 Kompartimente und ihre anatomische Zuordnung

Segment-Nr.:	anatomische Zuordnung:	Farbkodierung:
0	Luft	keine Farbe
1	linker Ventrikel	Dunkelblau
2	linkesventrikuläres Myokard	Gelb
3	rechter Ventrikel	Dunkelgrün
4	Atrium u. große Blutgefäße (Ausflusstrakt)	rot
5	Leber	Olivgrün
6	Bauchorgane	Dunkelgelb
7	Lunge	Orange
8	perikardielles Fett	Dunkelorange
9	subkutanes Fettgewebe	Zinnoberrot
10	Brustmuskulatur	Dunkelrot
11	Schultermuskulatur	Hellgelb
12	Referenz	Hellgrün

Tabelle 2.3: Die 12 Kompartimente und ihre anatomische Zuordnung

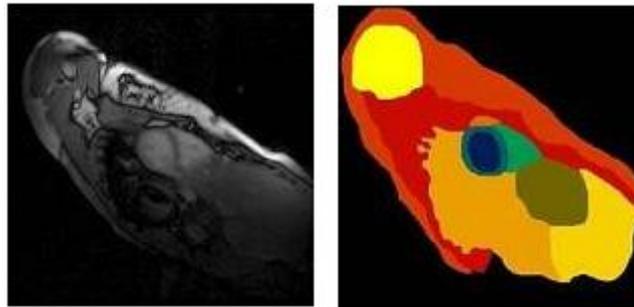


Abbildung 2.15: ¹H-Bild und dazugehöriges Segmentationsbild

2.2.3 Vorbereitung des Datensatzes für den SLOOP-Algorithmus

Nach Einlesen der Segmentationsdatei, der Bilddatei und der Flipwinkelstudie wurde die Position des Referenzröhrchens angegeben. Dann erfolgte die Zusammenrechnung all dieser Vorinformationen in ein treatfile, welches dann dem SLOOP-Algorithmus zugeführt wurde (siehe Flussdiagramm in Abbildung 6.1). Für jede spektroskopische Messung wurde auch ein eigener Datensatz für die Flipwinkelanpassung aufgenommen. Aus diesen Datensätzen wurden die 13 FIDs der verschiedenen Sendeamplitudeneinstellungen (U1...U13) in [Volt] herausgelesen. Die Referenzresonanz von PPA besaß dabei eine deutlich größere Amplitude als alle anderen Resonanzen. Die Amplitudenbestimmung der Resonanzen wurde automatisiert auf vier verschiedenen Arten durchgeführt:

1. Maximale Amplitude des gefilterten Spektrums
2. HSLVD-Fit
3. VARPRO-Fit
4. AMARES-Fit

Nun wurden die aus diesen Fits gewonnen 13 Amplitudenwerte per Hand zur Berechnung des Fitparameter α_2 für die oben erwähnten vier verschiedenen Bestimmungsarten an folgende Funktion angepasst:

$$y\left(\frac{\pi}{2}U\right) = \alpha_1 \left| \sin\left(\frac{\text{Amplitude}(U)}{\alpha_2}\right) \right| \quad (2.18)$$

Dabei stellt der Fitparameter α_2 die für einen 90-Grad-Puls benötigte Sendeamplitude dar. Der errechnete Mittelwert aus allen vier Anpassungen wurde für die weitere Datenverarbeitung herangezogen und ist aus Tabellen im Anhang zu entnehmen (siehe Abbilung 2.16 und 6.5).

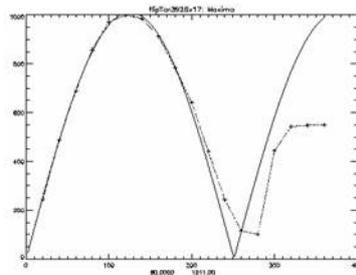


Abbildung 2.16: Beispiel für die Anpassung der Amplitudenwerte

2.2.4 Auswertung der SLOOP-Ergebnisse

Die Berechnung der Signalamplituden der einzelnen Metaboliten aus den gemessenen Spektren stellt eine der Hauptschwierigkeiten der quantitativen MR-Spektroskopie dar. Es gibt prinzipiell zwei Möglichkeiten, die Quantifizierung durch Anpassung von theoretischen Modellen zu erreichen: Zum einen ist ein Fit in der *Zeitdomäne* (d.h. vor der spektralen Fouriertransformation) und zum anderen ein Fit in der *Frequenzdomäne* (d.h. am bereits rekonstruierten Spektrum) möglich. Das Auswertungsverfahren Amares [89] verwendet die AMARES-Fitroutine und ist für die Auswertung in der Zeitdomäne programmiert. Eingebettet ist dieses Verfahren in die graphische Oberfläche **Magnetic Resonance User Interface** (MRUI) welche in die Matlab-Umgebung integriert ist (Matlab Version 4.2c, MRUI Base-Window Version 79.1, Sept. 1997) [18]. AMARES ist ein iteratives Verfahren, dass sich nach Vorgabe von Anfangsbedingungen unter Berücksichtigung von definierbaren Grenzwerten für Frequenz, Amplitude, Linienbreite in mehreren Schritten der besten Lösung für alle Parameter annähert. Als Grundlage wird vor Beginn der Auswertung eine standardisierte Vorwisseninformation (prior knowledge) verwendet.

Dabei wird ein prior knowledge, wie es von [89] beschrieben wurde, verwendet. Dieses enthält Informationen über die Position der zu erwartenden Peaks und Multiplettaufspaltungen (z.B. β -ATP Triplett 1:2:1, 16 Hz). Das eingelesene FID wird dann als Frequenzspektrum zur Anzeige gebracht. Manuell werden nun Startwerte für Amplitude und Halbwertsbreite der Peaks festgelegt (siehe Abbildung 6.7). Anschließend werden die Fitalgorithmen in der Zeitdomäne ausgeführt und durch AMARES ausgegeben (siehe Abbildung 6.8).

Neben dem AMARES-Verfahren gibt es noch das **H**ankel-**L**anzcos-**S**ingular **V**alue **D**ecomposition-Verfahren (kurz: HLSVD). Dieses Verfahren ist nichtiterativ, benötigt keine Startwerte und kann eine vorgegebene Zahl von Komponenten an das Signal „anfitten“ [81]. Als Vorwissen wurden folgende Informationen in die spektrale Auswertung mittels AMARES eingebunden:

- die anhand des Segmentationsprogramms ermittelten Kompartimentdaten
- die T1-Werte der einzelnen Kompartimente. Für Regionen, die kein PCr enthalten wird der Wert für Skelettmuskulatur eingetragen. Die Werte für Blut sind auf Grund der permanenten Vermischung mit ungesättigtem Blut kaum zu bestimmen und wurden abgeschätzt.
- die Empfindlichkeits- und Sendekarten der verwendeten Spulensysteme
- die aus der Flipwinkelmessung bestimmten Flipwinkel werden für die Berechnung der Flipwinkelverteilung im Untersuchungsobjekt verwendet.
- die Differenz zwischen Sendefrequenz und der Frequenz des zu beobachtenden Metaboliten mit ihrem Einfluss auf Flipwinkel und Orientierung der Flipachse (Offresonanz-Effekte).

Tabelle 2.4 zeigt die als Vorwissen verwendeten Einstellungen für die Amplitude, Linienweite und die Frequenz der einzelnen Metaboliten. Dabei wurde der PCr-Peak als Referenzpeak auf 0 ppm festgesetzt. Durch solch eine Definition von Vorwissen wird die Zahl der freien Parameter

Das verwendete Vorwissen für die Fitroutine

P-Nr.:	Metabolit:	Amplitude:	Linienweite:	Frequenz:
1	PME	unc.no	5-30	5 - 8
2	P_i	unc.no	Imp.rat. 1 to p.1	Shift -23Hz to p.1
3	PDE	unc.no	5-30	2 - 4
4	PCr	unc.no	2-20	-1 - 1
5	γ ATP	unc.no	Imp.rat.1-to p.4	-3 - -1,5
6	γ ATP	Imp.rat.1 to p.5	Imp.rat.1-to p.4	Shift -16Hz to p.5
7	α ATP	unc.no	2-20	-8 - -6
8	α ATP	Imp.rat.1 to p.7	Imp.rat. 1 to p.7	Imp.Shift -16Hz to p.7
9	β ATP	Imp.rat.0.5 to p.10	Imp.rat.1 to p.4	Imp.Shift 16Hz to p.10
10	β ATP	unc.no	Imp.rat.1 to p.4	-18 - -14
11	β ATP	Imp.rat.0.5 to p.10	Imp.rat.1 to p.4	Imp.Shift -16Hz to p.10

Tabelle 2.4: Priorknowledge für die Fitroutine mit AMARES

innerhalb des iterativen Rechenprogramms reduziert und der Fit wird stabiler, d.h. liefert verlässlichere und reproduzierbare Ergebnisse. Betriebssystem und Benutzersoftware basierten für die Amares-Auswertung auf einem Sun Ultra-Sparc 20-System (SUN Microsystems, Grasbrunn, Deutschland). Die mittels Amares errechneten Werte der einzelnen Metabolitenpeaks werden mittels der Tabellenkalkulationsumgebung MS Excel (Microsoft Inc. Cor.) auf mmol/l Nassgewicht normalisiert. Hier ist es auch möglich für verschiedene Kollektive MW, SD, Minimal- und Maximalwert sowie den relativen Fehler zu bestimmen. Für die Berechnung der Konzentrationen von PCr und γ -ATP und β -ATP wurden das unlokalisierte Signal der Referenzlösung und damit der Zusammenhang von Signalintensität und Konzentration benutzt [60]. Dieser Zusammenhang war die Grundlage für das Formelwerk, welches die Normalisierung der Werte ermöglichte.

2.2.5 MRI: Bestimmung der Herzfunktionsparameter und Late Enhancement

Die Bestimmung der Herzfunktionsparameter wird in Atemanhaltetechnik mittels einer Aufnahme der langen und kurzen Herzachse durchgeführt. Als Aufnahmesequenz wurde eine EKG getriggerte cine FLASH-2D Sequenz (TR 100ms, TE 4,8, Flipwinkel 30°) verwendet. Die örtliche Auflösung in der Ebene war 1,94 x 1,25 mm², und die Schichtdicke betrug 8mm ohne Schichtzwischenraum. Abhängig von der Herzgröße des Patienten wurden jeweils 9 bis 11 Schichten aufgenommen. Die Pulsfrequenz bedingte die Anzahl der Herzphasenbilder.

Zur Analyse der myokardialen Funktion wurden die Konturen der endokardialen und epikardialen Grenzen des linken Ventrikels manuell mittels der ARGUS Software Version VB31B (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) eingezeichnet. Als Parameter für die globale linksventrikuläre Myokardfunktion wurden das enddiastolische und endsystolische Volumen (EDV/ESV), die Ejektionsfraktion (EF) und die linksventrikuläre Masse (LM) bestimmt. Die gesamte Nachbearbeitungszeit betrug etwa 20-30 min. Bei der Late Enhancement Messung wird die Tatsache ausgenutzt, dass gesundes myokardiales Gewebe im Gegensatz zu infarziertem oder „hibernating“ Myokardium schneller mit Kontrastmittel durchflossen wird. Dies führt zu einer sichelförmigen Aufhellung des infarzierten Gewebes und ermöglicht somit die Lokalisation von Infarkten [27] [42]. Zur Beurteilung von Wandbewegungsstörungen wurde das in einem „Scientific Statement“ der AHA (American Heart Association) eingeführte 17 Segmentmodell verwendet, wie es in Abbildung 2.17 dargestellt ist. Dabei werden auf die Versorgungsgebiete der 3 großen Herzkranzgefäße (left anterior descending (LAD), right coronary artery (RCA) und left circumflex coronary artery (LCX)) 17 myokardiale Segmente verteilt [68]. Nach Durchführung der einzelnen Messungen wurden die Ergebnisse am Tomographen ausgelesen und in die im Anhang aufgeführte Eingabemaske aufgenommen 6.12. Dabei wurden drei verschiedene Zustände unterschieden: *hypokinetisch*, *akinetisch* und *dyskinetisch*.

Für die Aufnahme des Late-Enhancements wurde eine Inversion-Recovery 2 D-turbo-gradient Echo Sequenz verwendet (TR = 7,5 ms, TE 3,4 ms, Flipwinkel 25°, TI individuell). Im Gegensatz zu der CSI-Messung wurde die LE-Messung in Rückenlage und Atemanhaltetechnik angefertigt.

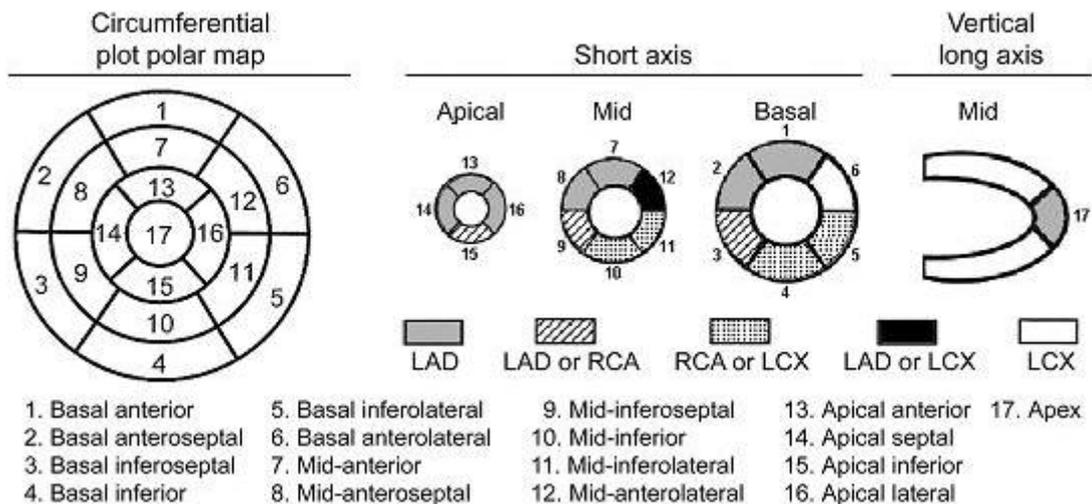


Abbildung 2.17: 17-Segmentmodell des Herzens, modifiziert nach [68]

2.3 Kardiovaskuläre Krankheitsbilder

Die Indikation zur ^{31}P -MRS und quantitativen Analyse des Energiemetabolismus des menschlichen Herzens ist bei diversen kardiovaskulären Krankheitsbildern gegeben. So liefert die ^{31}P -MRS wertvolle Informationen beim Zustand nach akutem Myokardinfarkt, den verschiedenen Kardiomyopathien, der koronaren Herzkrankheit und der pulmonalarteriellen Hypertonie. Im Folgenden werden die für die in der Doktorarbeit ausgewerteten Patienten relevanten Krankheitsbilder dargestellt.

2.3.1 Pulmonalarterielle Hypertonie

Bei der pulmonalen Hypertonie (kurz: PH) handelt es sich um eine chronische Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks auf Werte über 20 mmHg in Ruhe und 30 mmHg unter Belastung. Nach der Venedig-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie von 2003 werden die in Tabelle 2.5 vorgestellten Entitäten unterschieden [83].

Für die Pathogenese der pulmonalen Hypertonie sind dabei im Wesentlichen drei Veränderungen an den Widerstandsgefäßen verantwortlich:

- Vasokonstriktion
- Thrombosierung der Lungenstrombahn
- Remodelling: Intimafibrose, Endothelzellwucherung und Obliteration

Darüber hinaus trägt ein Ungleichgewicht aus protektiven und aggressiven Mediatoren zur pulmonalen Hypertonie bei. Die klinische Symptomatik der pulmonalarteriellen Hypertonie ist gekennzeichnet durch eine rasche Ermüdung und abnehmende Leistungsfähigkeit mit der

Ätiologie der pulmonalen Hypertonie				
pulmonal-arterielle Hypertonie	PH mit Linksherz-Beteiligung	PH mit Hypoxie	PH bei Thrombose/Embolie	Verschiedene Ursachen
idiopathisch	linken Vorhof	COPD	proximal	Sarkoidose
familiär	linke Kammer	interstitiell	distal	Histiozytose X
Medikamenten/ Drogen assoziiert	Herzklappen	Schlafapnoe	nicht-thrombotischer Verschluss	Kompression der Pulmonalgefäße
		alveoläre Hypoventilation		
		Aufenthalt in großer Höhe		

Tabelle 2.5: Entitäten der Pulmonalen Hypertonie

Entwicklung einer leichten Belastungsdyspnoe. Das Herz reagiert auf den Hochdruck im Lungenkreislauf mit Sinustachykardie und Rhythmusstörungen. Dies kann zu Schwindel und Synkopen unter körperlicher Belastung führen. An den Akren werden wegen der mangelnden Sauerstoffversorgung diskrete Zyanosen sichtbar, bei kardialer Dekompensation können Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz auftreten.

Nach der NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz werden folgende Stadien der kardialen Dekompensation unterschieden [38]:

- St.I: keine Beschwerden
- St.II: Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
- St.III: Beschwerden bereits bei leichter körperlicher Belastung
- St.VI: Beschwerden in Ruhe (kardiale Dekompensation und Bettlägerigkeit)

Der Test der Minimal-Walk-Distance (kurz: 6-MWD) gibt an, wie weit der Patient ohne Belastungssymptome innerhalb von 6 min in der Ebene gehen kann. Zur Klärung der Frage, ob und mit welchem Schweregrad eine pulmonalarterielle Hypertonie vorliegt werden im klinischen Alltag verschiedene diagnostische Untersuchungsmethoden eingesetzt. Dabei besitzt die Evaluation der Herzfunktion mittels MRI und MRS einen wichtigen Stellenwert. [70] Die Therapie der pulmonalen Hypertonie erfolgt medikamentös mit verschiedenen pharmakologischen Ansätzen [87]. In der vorliegenden Arbeit wurde die pulmonale Hypertonie mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten (Bosentan) behandelt. Dieser führt zu einer Vasodilatation in den pulmonalen Gefäßen und verringert so den pulmonalarteriellen Mitteldruck und damit die pulmonalarterielle Hypertonie.

2.3.2 KHK: Koronare Herzkrankheit

Die **koronare Herzkrankheit** (KHK) stellt die Artherosklerose *in* den Herzkranzarterien dar. Durch die Verengung der Herzkranzgefäße kommt es zu einer insuffizienten Versorgung des Herzens, was die Verfügbarkeit von Energiemetaboliten verschlechtert und den Energiemetabolismus des Herzens stört. Es gibt jedoch verschiedenste Kompensationsmechanismen, welche auch unter pathophysiologischen Bedingungen über einen längeren Zeitraum eine normale Herzfunktion aufrechterhalten. Über die Konzentration und die Verhältnisbildung der einzelnen Konzentrationen von energiereichen Metaboliten können wichtige Aussagen über die energetische Situation einer Zelle getroffen werden. Die wichtigsten Verbindungen sind dabei das Phosphorkreatin und das ATP. Unter pathophysiologischen Bedingungen, wo mehr Energie verbraucht wird als über die aerobe (mitochondrale) Resynthese bereitgestellt werden kann, sinkt zunächst die PCr-Konzentration und später auch die ATP-Konzentration. Diese zeitliche Abfolge der metabolischen Veränderungen kann mittels der durch die Kreatinkinase katalysierten Reaktion (siehe Gleichung 1.5) erklärt werden. Aufgrund dieser Zusammenhänge ist das Verhältnis von PCr zu γ -ATP ein wesentlicher Indikator für die energetische Stoffwechsellage des untersuchten Muskels ([3], [4], [25], [40], [41], [48], [67], [85]).

2.4 Die Probandenkollektive

Bei allen untersuchten Probanden lagen keine bekannten Herzkrankheiten vor. Es gab keine Kontraindikationen gegen eine kernspintomographische Untersuchung und die Probanden hatten ihr Einverständnis mit der Untersuchung erklärt. Insgesamt wurden von über 20 Probanden und Probandinnen Datensätze aufgenommen und mittels SLOOP rekonstruiert. Die Altersstruktur der Probandengruppen reichte von 23 bis 28 Jahren mit einem Mittelwert von 24 Jahren. Unabhängig von der Art der Studie wurden folgende generelle Ausschlusskriterien festgelegt:

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

2.4.1 Das Probandenkollektiv Standard-3D-CSI vs AW-3D-CSI

Das Probandenkollektiv setzt sich aus 12 gesunden, jungen Probanden zusammen, deren biologische Daten Tabelle 2.6 zeigt. Zwei Probanden konnten wegen Bewegungsartefakten nicht für die Quantifizierung herangezogen werden. Tabelle 2.6 zeigt die biologischen Daten der 10 Probanden, für die die komplette Auswertung durchgeführt werden konnte.

Probanden und ihre biologischen Daten:

Proband-Nr.:	Geschlecht	Alter: [Jahre]	Gewicht: [Kg]	LV-Volumen: [ml]
1	weiblich	23	56	46,2
2	weiblich	23	64	78,3
3	männlich	23	74	107
4	männlich	25	75	104
5	männlich	24	67	119
6	weiblich	26	66	83,3
7	weiblich	28	63	95,1
8	männlich	23	82	59,2
9	weiblich	23	57	89,9
10	weiblich	23	64	77,5
MW:		24,1	66,8	85,95

Tabelle 2.6: Das Probandenkollektiv Standard vs AW

2.4.2 Das Probandenkollektiv für CORRECT-SLIM

Das Probandenkollektiv setzt sich aus 8 gesunden, jungen Probanden zusammen, deren biologische Daten Tabelle 2.7 zeigt.

Probanden für CORRECT-SLIM und ihre biologischen Daten:

Proband-Nr.:	Geschlecht	Alter: [Jahre]	Gewicht: [Kg]	LV-Volumen: [ml]
1	männlich	27	78	114
2	männlich	22	75	118
3	männlich	23	74	107
4	männlich	25	75	104
5	weiblich	23	56	46,2
6	weiblich	21	70	81,1
7	weiblich	28	63	77,5
8	weiblich	26	66	83,3
MW:		24,37	69,63	91,38

Tabelle 2.7: Das Probandenkollektiv für CORRECT-SLIM

2.4.3 Fallstudie am rechten Ventrikel

Für die Fallstudie am rechten Ventrikel wurde ein 54-jähriger Patient mit einer seit drei Monaten rasch fortschreitenden Dyspnoe ausgewählt. Aufgrund der speziellen anatomischen Situation mit der anomalen Lage des rechten Ventrikels relativ dicht unter der Thoraxwand schien dieser Patient für die Erfassung der metabolischen Situation am rechten Ventrikel mittels ^{31}P -MRS besonders geeignet. Da bereits in früheren vielzähligen Modellen von Linksherzversagen Veränderungen von myokardialen Energieträgern, wie Verringerung von PCr gezeigt werden konnte, kann man die Hypothese aufstellen, dass eine Verringerung von Energieträgern auch eine kritische Rolle im Rechtsherzversagen spielt. Klinische ^{31}P -MR-Spektroskopie ist gut verwendbar für die nichtinvasive Erfassung der Steady-State-Konzentration von energiereichen Phosphatverbindungen im linken Ventrikel in vielzähligen Krankheitsstadien. Aus technischen und sensitiven Gründen fehlt bislang jedoch eine erfolgreiche Anwendung von ^{31}P -MRS zur Charakterisierung des Energiemetabolismus des rechten Ventrikels. Die vorliegende Fallstudie ist der Versuch, auch am rechten Ventrikel Aussagen über die metabolische Situation vor und während einer Therapie mittels ^{31}P -MRS treffen zu können.

2.4.4 Probanden und Patienten für die Messung mit Vorsättigungspulsen

Die Probanden und Patienten für die Messung mit Vorsättigungspulsen wurden in gleicher Weise über die MR-Untersuchung aufgeklärt und es lagen bei allen untersuchten Personen keine

Kontraindikationen für eine MR-Untersuchung vor. Zudem wurde die schriftliche Einwilligung in die MR-Untersuchung vor Durchführung der Untersuchung eingeholt.

Probanden und Patienten für die Messung mit Vorsättigungspulsen

Proband:	Geschlecht:	Alter[J]	Gewicht[kg]	Diagnose
1	weiblich	23	65	gesund
2	männlich	24	67	gesund
Patient:				
1	weiblich	55	67	Z.n. VWI
2	männlich	44	89	Z.n. VWI

Tabelle 2.8: Probanden und Patienten

3 Ergebnisse

3.1 Konzentration der gemessenen Metaboliten

Im folgenden Kapitel werden die Konzentrationen der einzelnen Metabolite und ihre statistische Auswertung für die Standard-3D-CSI und die akquisitionsgewichtete 3D-CSI dargestellt. Da alle Spektren kein messbares Signal aus dem Frequenzbereich der Monoester wie PME, Pi, 2,3-DPG zeigten, konnte eine wesentliche Blutkontamination der Spektren ausgeschlossen werden. Aufgrund dieser geringen, nicht quantifizierbaren Blutkontamination wurde eine diesbezügliche Korrektur der Spektren nicht durchgeführt. In allen Spektren trat keine Aufspaltung des PCr-Peaks auf und die Metaboliten-Peaks des ATP zeigten außer ihrer charakteristischen Aufspaltungen keine Veränderungen gegenüber vergleichbaren Spektren aus der Literatur [5].

3.1.1 Bestimmung der PCr-Konzentration

Tabelle 3.1 zeigt die ermittelten Konzentrationen für Phosphorkreatin in mmol/kg Nassgewicht für das jeweils untersuchte linksventrikuläre Myokard der 10 Probanden. Als Standard wurde der Mittelwert aller PCr-Werte aus dem Standardverfahren verwendet. Alle übrigen Werte werden also im Folgenden in ihrer Abweichung zu diesem Standard dargestellt. Der Mittelwert der 10 PCr-Werte aus dem Standardverfahren wurde also auf 1 gesetzt. Bei der akquisitionsgewichteten 3D-CSI-Messung lag der Mittelwert bei 1,11 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,18$. Die Werte aus der akquisitionsgewichteten Messung liegen also im Mittel um 11% höher als die Werte aus dem Standardverfahren. Alle Werte der akquisitionsgewichteten Messung lagen bezüglich der Standard-CSI-Messung innerhalb von 2 Standardabweichungen, d.h. im Bereich von $-0,68$ $0,46$, wie aus Abbildung 3.1 zu erkennen ist.

Abbildung 3.1 zeigt die Visualisierung der in Tabelle 3.1 dargestellten Konzentrationen in Form eines Bland-Altman-Plots. Es ist deutlich zu erkennen, dass für niedrige PCr-Konzentrationen negative Differenzen überwiegen. Da jeweils das Standard-Verfahren von dem neuen, akquisitionsgewichteten Verfahren abgezogen wurde, bedeutet dies, dass in dem Standardverfahren für niedrige Konzentrationen die Werte durch Kontamination unterschätzt werden, d.h. eine „negative“ Kontamination vorliegt. Analog dazu finden sich für höhere PCr-Konzentrationen überwiegend positive Differenzen. Das Standard-Verfahren überschätzt hier also die Konzentration im untersuchten Volumen, es liegt eine „positive“ Kontamination durch Signalanteile aus angrenzendem Gewebe wie der Brustmuskulatur und den intraabdominellen Organen vor. Das herkömmliche Messprotokoll scheint also die Konzentrationen innerhalb des linksventrikulären

Werte für PCr:				
Proband-Nr.:	Standard:	AW:	Mittelwert:	Differenzen:
1	1,37	1,22	1,3	0,15
2	0,58	0,97	0,78	-0,39
3	1,43	1,33	1,38	0,1
4	0,60	1,05	0,83	-0,45
5	0,80	0,81	0,81	-0,01
6	1,19	0,98	1,09	0,21
7	0,62	1,26	0,94	-0,64
8	1,28	1,29	1,29	-0,01
9	1,30	1,24	1,27	0,06
10	0,82	0,92	0,87	-0,14
MW:	1	1,11	1,05	-0,11
SD:	$\pm 0,35$	$\pm 0,18$	$\pm 0,24$	$\pm 0,29$

Tabelle 3.1: Differenzen für PCr Standard vs AW

Myokards bei hohen Konzentrationen etwas zu hoch zu messen und bei niedrigen Konzentrationen etwas zu niedrig. Die Ursache hierfür ist in den schlechteren Lokalisierungseigenschaften (wie Lokalisation und Efficiency) des Standardverfahrens zu sehen.

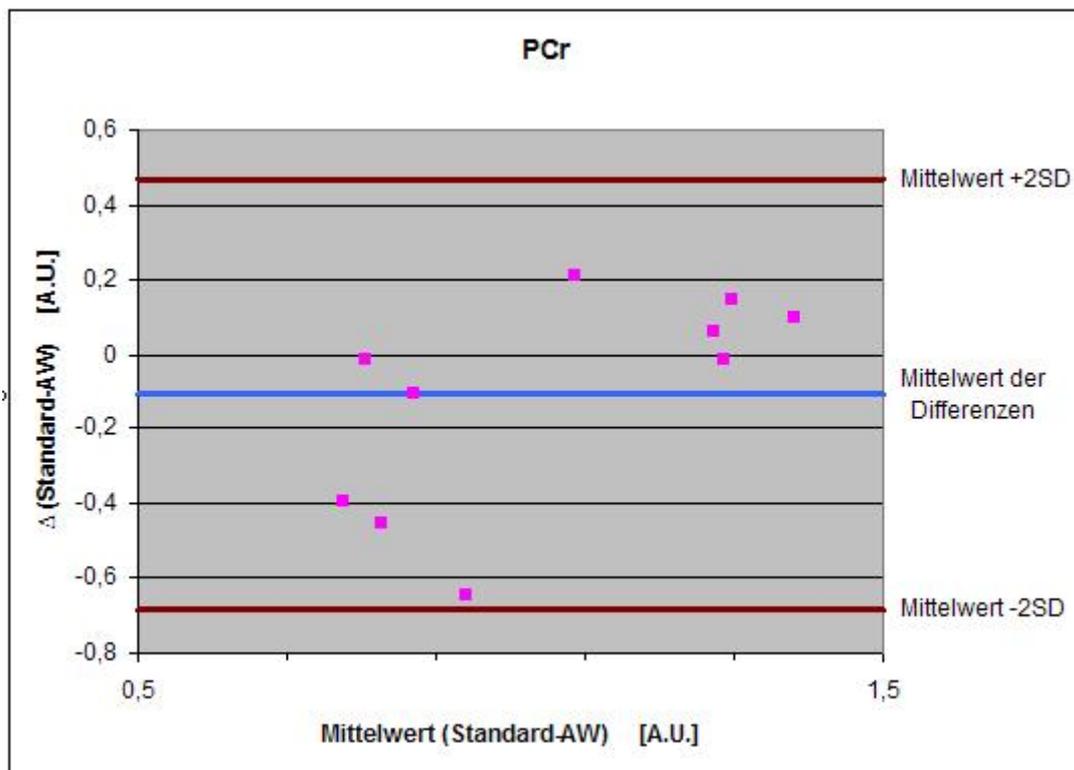


Abbildung 3.1: Visualisierung der Tabelle 3.1

3.1.2 Bestimmung der Konzentration von γ ATP

Das γ -ATP-Signal zeigte in allen Spektren eine klare Aufteilung in zwei Peaks, was durch das J-coupling verursacht wird (siehe 1.6). Für den Metaboliten γ ATP ergaben sich bei der Standard-3D-CSI-Messung ein Mittelwert von 0,56 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,24$. Für die akquisitionsgewichtete Messung wurde ein Mittelwert von 0,58 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,17$ ermittelt. Auch für diesen Metaboliten zeigt sich anhand der Visualisierung mittels den von Bland und Altman [16] vorgestellten Plot-Verfahren eine gute Übereinstimmung der beiden Verfahren, da alle Werte innerhalb von 2 Standardabweichungen liegen, d.h. im Bereich von -0,44 bis 0,45. Tabelle 3.2 zeigt die für die Erzeugung der Bland-Altman-Plots verwendeten Mittelwerte, Differenzen und Standardabweichungen. Für das PCr zu γ -ATP-Verhältnis ergaben sich ein Mittelwert von 1,77 für die Standard-3D-CSI-Messung mit einer Standardabweichung von $\pm 0,38$ und 1,99 für die akquisitionsgewichtete Messung mit einer Standardabweichung von $\pm 0,33$. Die ermittelten Werte und die Visualisierung der Differenzen zeigen Tabelle 3.3 und Abbildung 3.3. Das PCr zu γ -ATP-Verhältnis wurde von dem gewichteten Messverfahren um 0,22 höher gemessen als mit dem herkömmlichen Messverfahren. Die Standardabweichung verringerte sich hier um 0,05 von 0,38 auf 0,33.

Werte für γ ATP:

Proband-Nr.:	Standard:	AW:	Mittelwert:	Differenzen:
1	0,87	0,65	0,76	0,22
2	0,27	0,55	0,41	-0,28
3	0,58	0,68	0,63	-0,1
4	0,35	0,51	0,43	-0,16
5	0,36	0,36	0,36	0
6	0,82	0,55	0,69	0,27
7	0,42	0,54	0,48	-0,12
8	0,92	0,59	0,76	0,33
9	0,72	0,96	0,84	-0,24
10	0,55	0,38	0,47	0,17
MW:	0,59	0,58	0,58	0,01
SD:	$\pm 0,24$	$\pm 0,17$	$\pm 0,17$	$\pm 0,22$

Tabelle 3.2: Differenzen für γ ATP Standard vs AW

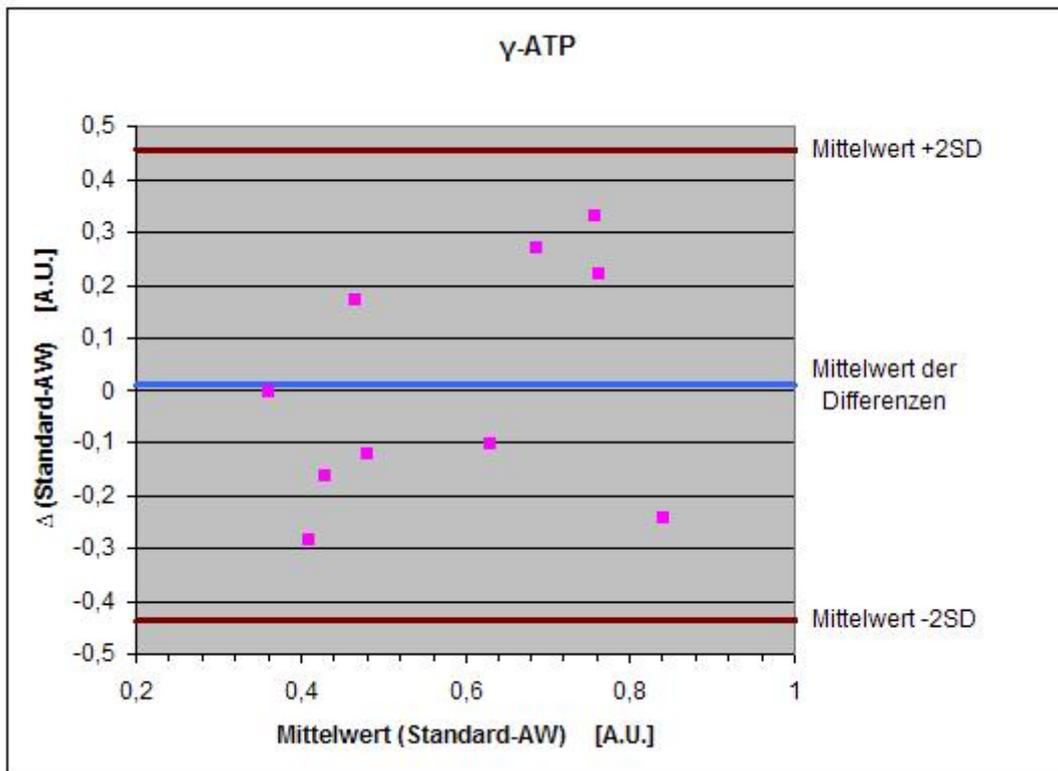


Abbildung 3.2: Visualisierung der Tabelle 3.2

Werte für PCr zu γ ATP:

Proband-Nr.:	Standard:	AW:	Mittelwert:	Differenzen:
1	1,56	1,88	1,72	-0,32
2	2,14	1,75	1,95	0,39
3	2,47	1,97	2,22	0,5
4	1,7	2,05	1,88	-0,35
5	2,21	2,25	2,23	-0,04
6	1,45	1,79	1,62	-0,34
7	1,47	2,33	1,9	-0,86
8	1,4	2,19	1,8	-0,79
9	1,8	1,29	1,55	0,51
10	1,47	2,4	1,94	-0,93
MW:	1,77	1,99	1,88	-0,22
SD:	$\pm 0,38$	$\pm 0,33$	$\pm 0,23$	$\pm 0,55$

Tabelle 3.3: Differenzen für PCr zu γ ATP Standard vs AW

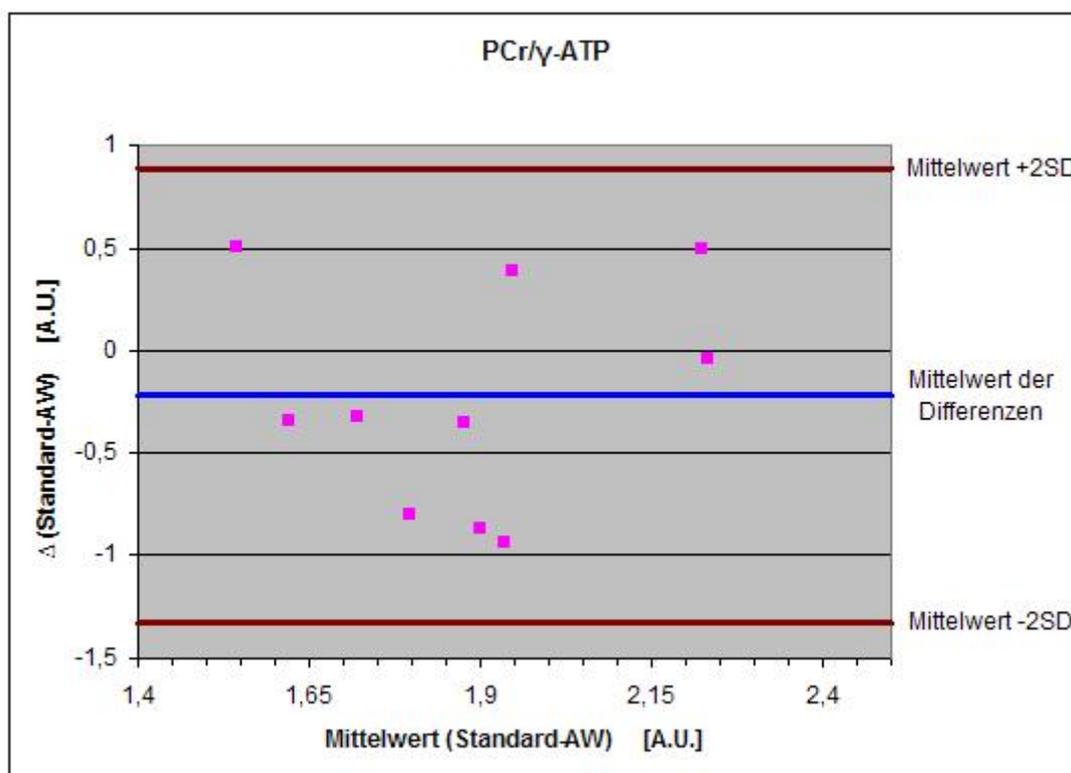


Abbildung 3.3: Visualisierung der Tabelle 3.3

3.1.3 Bestimmung der Konzentration von β -ATP

Für den Metaboliten β -ATP zeigt sich bei der Standard-3D-CSI-Messung ein Mittelwert von 0,5 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,17$ und für die akquisitionsgewichtete Messung ein Mittelwert von 0,57 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,25$. Auch hier lagen die Werte der akquisitionsgewichteten Messung bis auf einem Probanden im Bereich von zwei Standardabweichungen, d.h. im Bereich von -0,79 bis 0,65. Hier tritt also bei der akquisitionsgewichteten Messung eine größere Streuung auf. Dies ist eventuell auf die schlechtere Detektierbarkeit der komplexeren spektralen Auflösung des β -ATP und daraus resultierenden Off-Resonanzeffekten zurückzuführen.

Werte für β ATP:

Proband-Nr.:	Standard:	AW:	Mittelwert:	Differenzen:
1	0,73	0,34	0,54	0,39
2	0,22	1,17	0,7	-0,95
3	0,65	0,76	0,71	-0,11
4	0,46	0,47	0,47	-0,01
5	0,47	0,43	0,45	0,04
6	0,65	0,38	0,52	0,27
7	0,4	0,46	0,43	-0,06
8	0,34	0,62	0,48	-0,28
9	0,7	0,71	0,71	-0,01
10	0,39	0,4	0,4	-0,01
MW:	0,5	0,57	0,54	-0,07
SD:	$\pm 0,17$	$\pm 0,25$	$\pm 0,12$	$\pm 0,38$

Tabelle 3.4: Differenzen für β ATP Standard vs AW

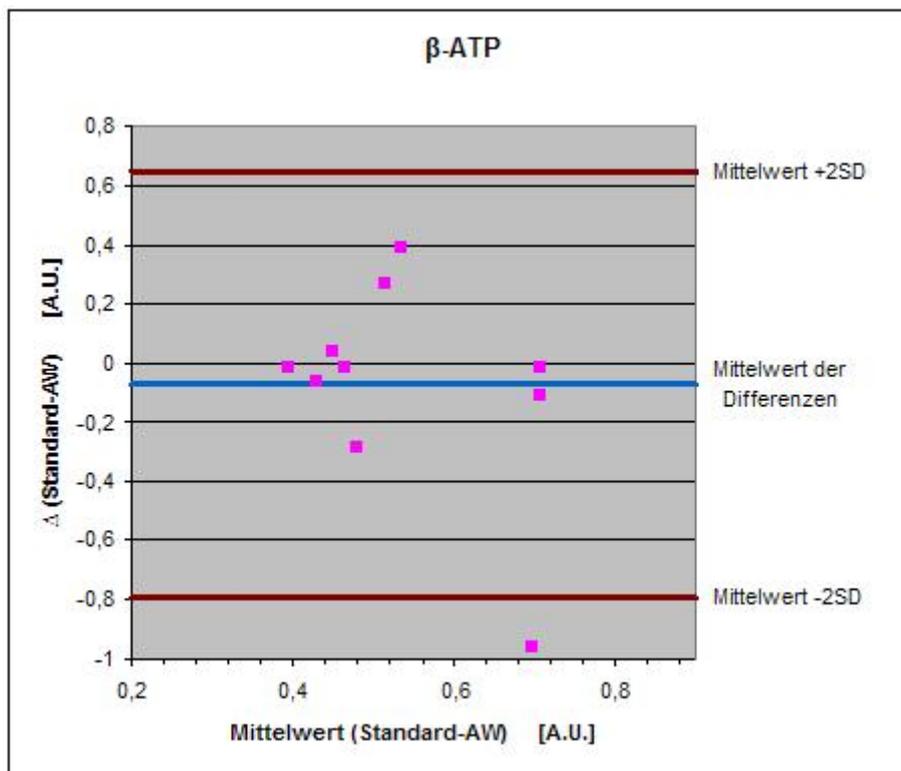


Abbildung 3.4: Visualisierung der Tabelle 3.4

Es folgen nun die Werte für das Verhältnis aus PCr zu β -ATP. Beim Verhältnis für PCr zu β -ATP ergaben sich für die Standard-CSI-Messung ein Mittelwert von 2,08 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,69$ und für die akquisitionsgewichtete Messung ein Mittelwert von 2,17 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,73$. Das Metabolitenverhältnis stieg also um 0,09 von 2,08 auf 2,17 an. Hier konnte das akquisitionsgewichtete Verfahren die Standardabweichung nicht wesentlich senken, es findet sich hingegen eine etwas höhere Standardabweichung nominell um 0,04 von 0,69 auf 0,73. Dennoch lagen alle Werte innerhalb der vorher festgelegten 2 Standardabweichungen.

Werte für PCr zu β ATP:

Proband-Nr.:	Standard:	AW:	Mittelwert:	Differenzen:
1	1,88	3,59	2,73	-1,71
2	2,64	0,83	1,73	1,81
3	2,2	1,75	1,98	0,45
4	1,3	2,23	1,77	-0,93
5	1,7	1,88	1,79	-0,18
6	1,83	2,58	2,2	-0,75
7	1,55	2,74	2,14	-1,19
8	3,76	2,08	2,92	1,68
9	1,86	1,75	1,8	0,11
10	2,1	2,3	2,2	-0,2
MW:	2,08	2,17	2,13	-0,09
SD:	$\pm 0,69$	$\pm 0,73$	$\pm 0,41$	$\pm 1,16$

Tabelle 3.5: Differenzen für PCr zu β ATP Standard vs AW

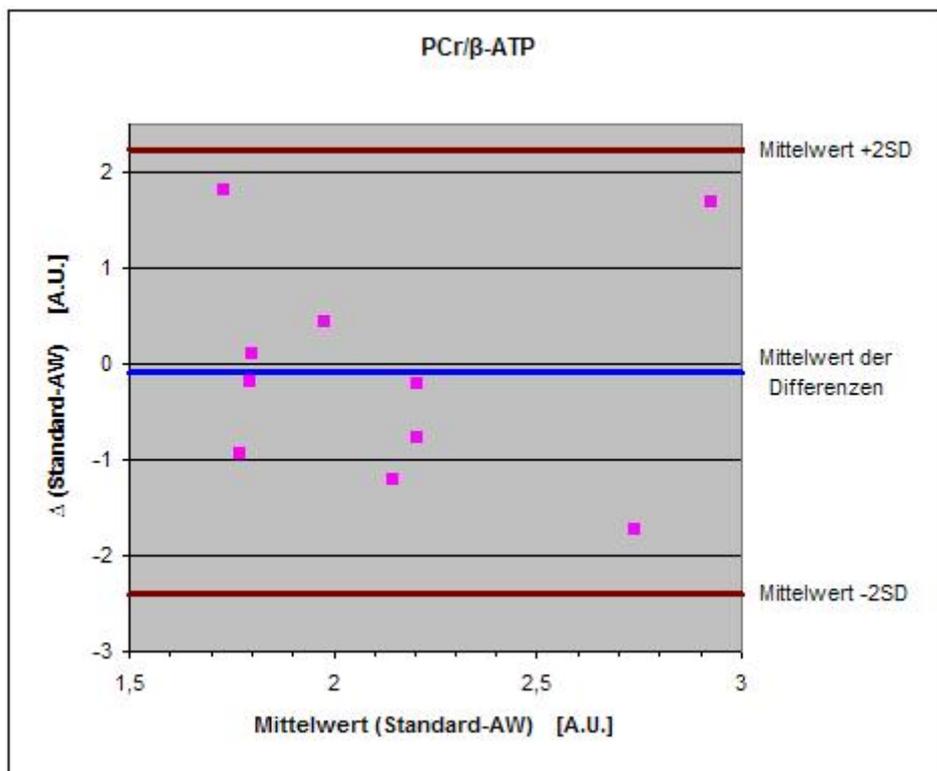


Abbildung 3.5: Visualisierung der Tabelle 3.5

3.1.4 Bestimmung der gemittelten ATP-Konzentration

Für den Metaboliten m-ATP, d.h. die Mittelung aus γ ATP und β ATP ergaben sich bei der Standard-3D-CSI-Messung ein Mittelwert von 0,57 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,22$. Die Konzentration ist bei dem akquisitionsgewichteten Messverfahren im Mittel gleich bei 0,57 mit einer etwas geringeren Standardabweichung, nominell 0,17. Wie Abbildung 3.6 zeigt, liegen alle Werte innerhalb der vorher festgesetzten Grenzen von zwei Standardabweichungen und streuen nicht über diese hinaus.

Es folgen dann die Werte für das Verhältnis von PCr zu m-ATP. Für das Verhältnis von PCr zu m-ATP ergaben die Standard-3D-CSI-Messungen im Mittel ein Metabolitenverhältnis von 1,91 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,16$. Bei der akquisitionsgewichteten 3D-CSI-Messung zeigte sich im Mittel ein Wert von 2,03 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,43$. Hier ergab sich eine um 0,27 höhere Standardabweichung gegenüber dem Standard-Verfahren, die gemessenen Werte lagen jedoch alle innerhalb von zwei Standardabweichungen (siehe Abbildung 3.7).

Werte für m-ATP:

Proband-Nr.:	Standard:	AW:	Mittelwert:	Differenzen:
1	0,8	0,49	0,65	0,31
2	0,25	0,86	0,55	-0,61
3	0,61	0,72	0,66	-0,1
4	0,4	0,49	0,45	-0,09
5	0,42	0,39	0,4	0,02
6	0,74	0,46	0,6	0,28
7	0,41	0,5	0,46	-0,09
8	0,93	0,6	0,77	0,33
9	0,71	0,83	0,77	-0,12
10	0,47	0,39	0,43	0,08
MW:	0,57	0,57	0,57	0
SD:	$\pm 0,22$	$\pm 0,17$	$\pm 0,14$	$\pm 0,28$

Tabelle 3.6: Differenzen für m-ATP Standard vs AW

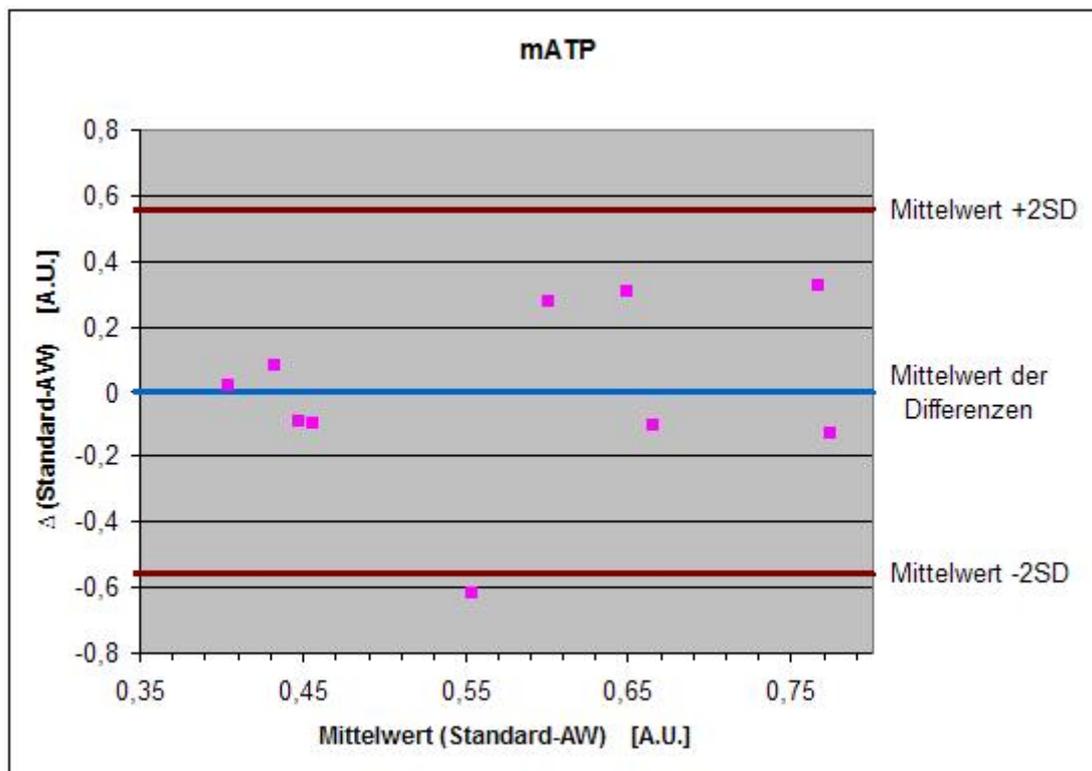


Abbildung 3.6: Visualisierung der Tabelle 3.6

Werte für PCr zu m-ATP:

Proband-Nr.:	Standard:	AW:	Mittelwert:	Differenzen:
1	1,71	2,47	2,09	-0,76
2	2,35	1,13	1,74	1,22
3	2,33	1,86	2,1	0,48
4	1,49	2,14	1,81	-0,65
5	1,92	2,07	1,99	-0,14
6	1,61	2,12	1,86	-0,5
7	1,51	2,51	2,01	-1
8	1,38	2,14	1,76	-0,76
9	1,83	1,49	1,66	0,34
10	1,74	2,35	2,04	-0,61
MW:	1,79	2,03	1,91	-0,24
SD:	±0,33	±0,43	±0,16	±0,71

Tabelle 3.7: Differenzen für PCr zu m-ATP Standard vs AW

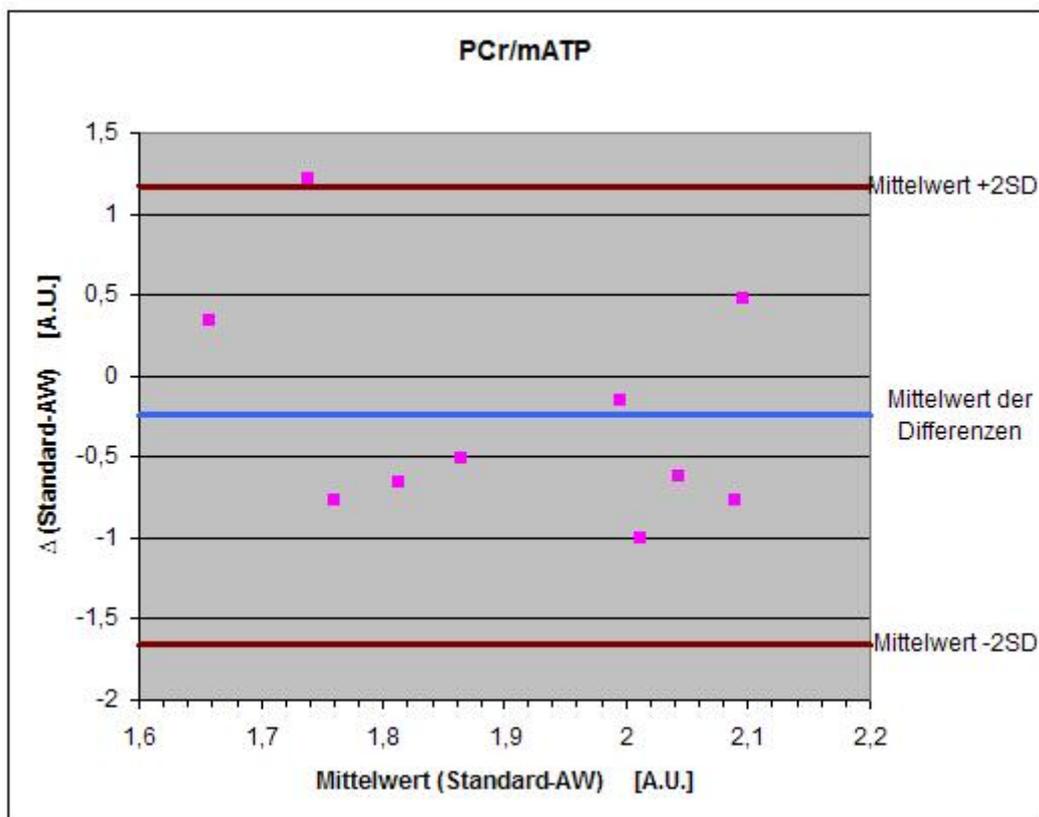


Abbildung 3.7: Visualisierung der Tabelle 3.7

Abbildung 3.8 zeigt exemplarisch die Spektren der standard- und -akquisitionsgewichteten Messung mit Rohspektrum (raw), dem angepassten Spektrum (fit) und dem Rest nach der Anpassung (residual). Beim Vergleich der beiden Fit-Ergebnisse fällt eine deutliche Abnahme der Metabolitenpeaks 1-3 auf. Da diese Metaboliten wesentlich zur Blutkontamination der Spektren beitragen liegt bei der akquisitionsgewichteten Messung eine etwas geringere Blutkontamination vor.

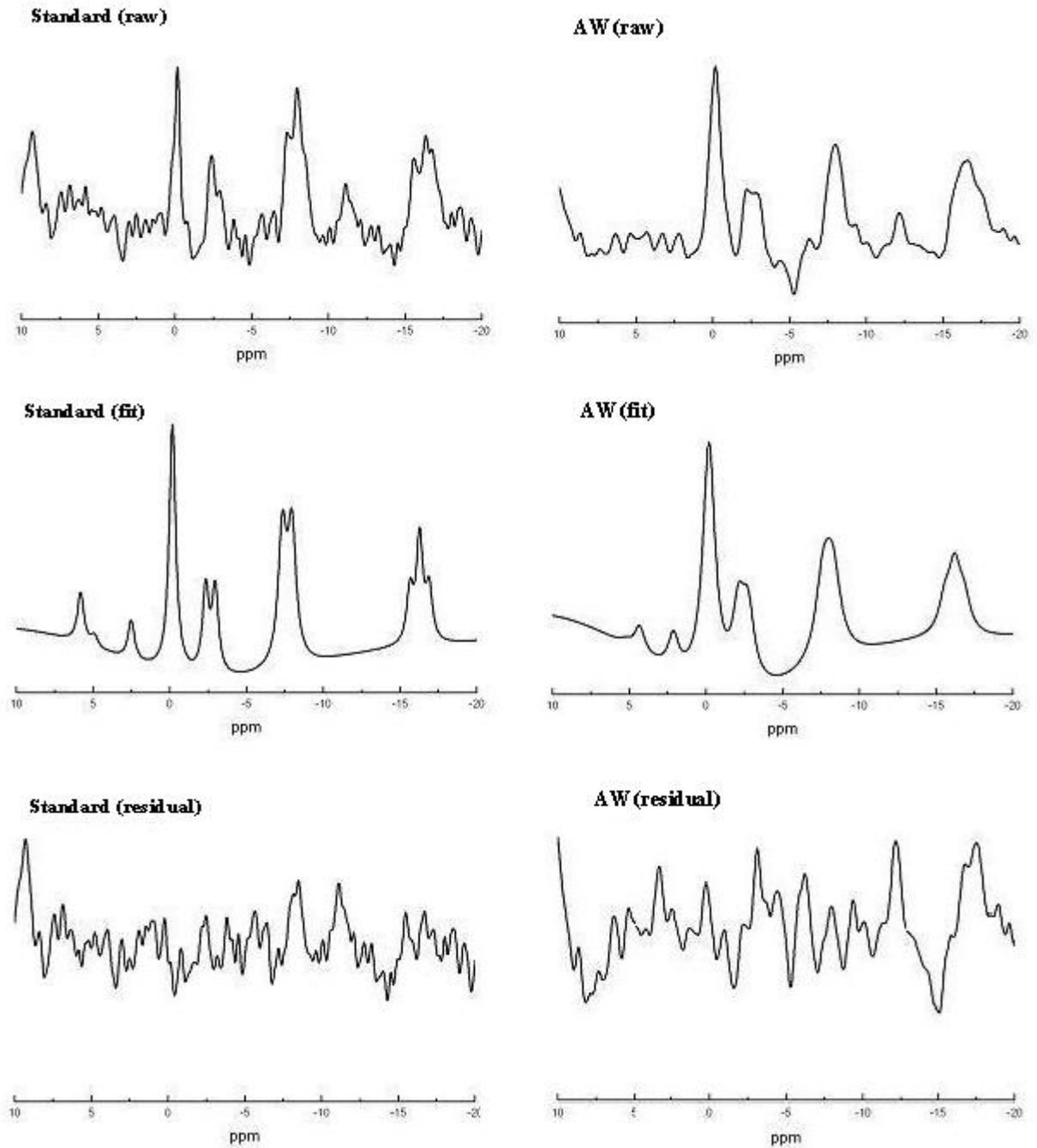


Abbildung 3.8: Spektrum Standard-CSI und AW-CSI (Proband Nr. 4)

3.2 Die Qualitätskriterien bei Standard-3D-CSI und akquisitionsgewichteter 3D-CSI

Im folgenden Abschnitt werden die Werte für die in Abschnitt 2.1.3 eingeführten Qualitätskriterien wie Localisation und Efficiency angegeben. Die in unserem Kollektiv ermittelten Werte zeigt Tabelle 3.8. Hier zeigt sich im Mittel eine Verringerung der Localisation von 9,28 auf 7,48 und eine Erhöhung der Efficiencywerte von 1,93 auf 2,0. Die Standardabweichung war für beide Kriterien bei der akquisitionsgewichteten Messung geringer als bei der Standard-3D-CSI-Messung, nominell sank sie um 1,27 von $\pm 2,92$ auf $\pm 1,65$ für die Localisation und um 0,26 von $\pm 0,36$ auf $\pm 0,34$ für die Efficiency. Für beide Qualitätskriterien ergab sich also bei allen Probanden bei der akquisitionsgewichteten Messung auch im Mittel ein deutlich besserer Wert mit einer insgesamt geringeren Standardabweichung.

Localisation und Efficiency-Werte für Standard vs AW

Proband-Nr.:	Localisation:		Efficiency:	
	Standard	AW	Standard	AW
1	16,70	11,50	2,09	2,22
2	9,57	7,37	1,57	1,75
3	6,88	6,29	2,21	2,23
4	7,30	6,04	1,99	1,99
5	6,63	6,09	2,10	2,13
6	8,79	7,06	2,06	2,33
7	9,09	7,40	1,86	1,86
8	8,72	6,70	1,39	1,47
9	10,40	8,95	2,55	2,53
10	9,22	7,41	1,45	1,52
MW:	9,28	7,48	1,93	2,00
SD:	$\pm 2,92$	$\pm 1,65$	$\pm 0,36$	$\pm 0,34$

Tabelle 3.8: Qualitätskriterien für Standard und AW

Tabelle 3.9 zeigt die Z und p-Werte aus dem Wilcoxon-Test für den Vergleich zwischen ungewichteten und gewichteten Messungen. Alle Z-Werte waren <1 und p war $>0,05$. Das vorher festgelegte Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde also durch das gewichtete Verfahren nicht überschritten. Das bedeutet, die beiden verglichenen Untersuchungsmethoden weichen in ihrem Ergebnis bei ein und demselben Patienten nicht signifikant voneinander ab und stehen somit im untersuchten Probandenkollektiv in guter Übereinstimmung zueinander.

Wilcoxon-Test für N-AW

getestete Variable:	Z-Wert:	Signifikanz p:
PCr	0,764	0,445
γ ATP	0,255	0,799
β ATP	0,051	0,959
mATP N-AW	0,51	0,959
PCr/ γ ATP	0,866	0,386
PCr/ β ATP	0,968	0,333
PCr/mATP	-1,172	0,241

Tabelle 3.9: Wilcoxontest für Standard vs AW

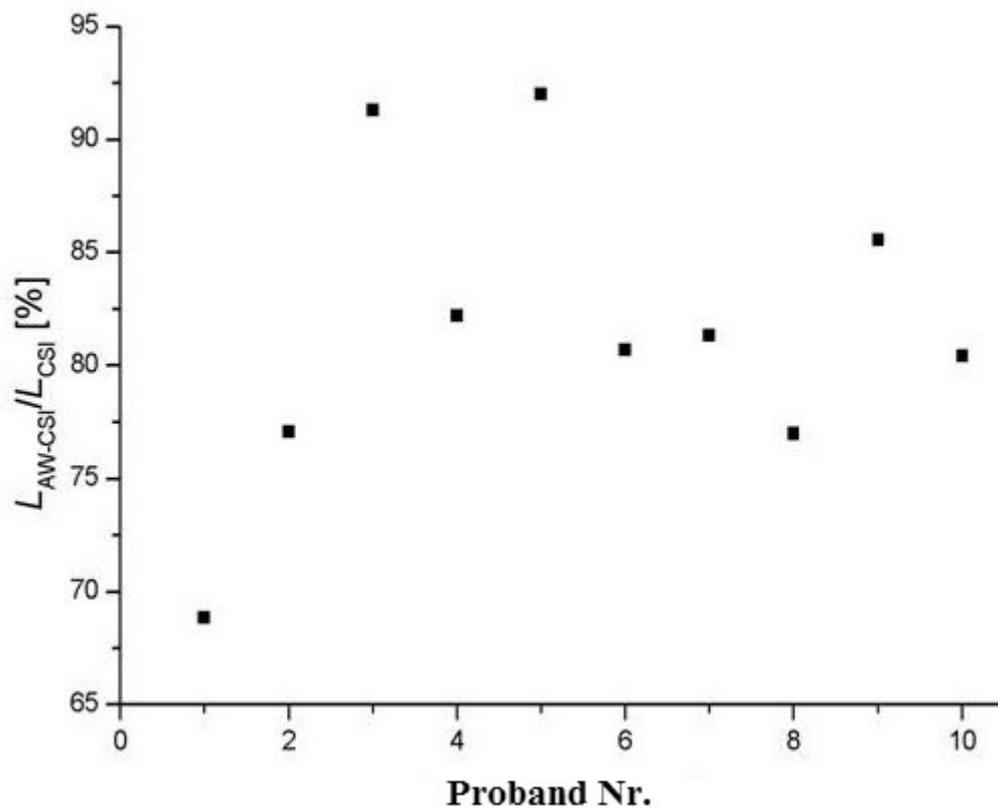


Abbildung 3.9: Verbesserung des Lokalisationskriteriums durch Akquisitionsgewichtung

Da die Messergebnisse stark von dem jeweiligen Probanden und der Größe des Myokardgewebes und den jeweiligen Untersuchungsbedingungen abhängen ist für die Beurteilung der beiden verglichenen Messmethoden ein relativer Vergleich jedes einzelnen Probanden notwendig. Abbildung 3.9 zeigt anhand der Verhältnisse des Lokalisationskriteriums aus der akquisitionsgewichteten und ungewichteten Messung jedes einzelnen Probanden die prozentuale Verbesserung der Lokalisationseigenschaften für jeden Probanden. Proband Nr. 3 und 5 zeigen hier die größte prozentuale Veränderung.

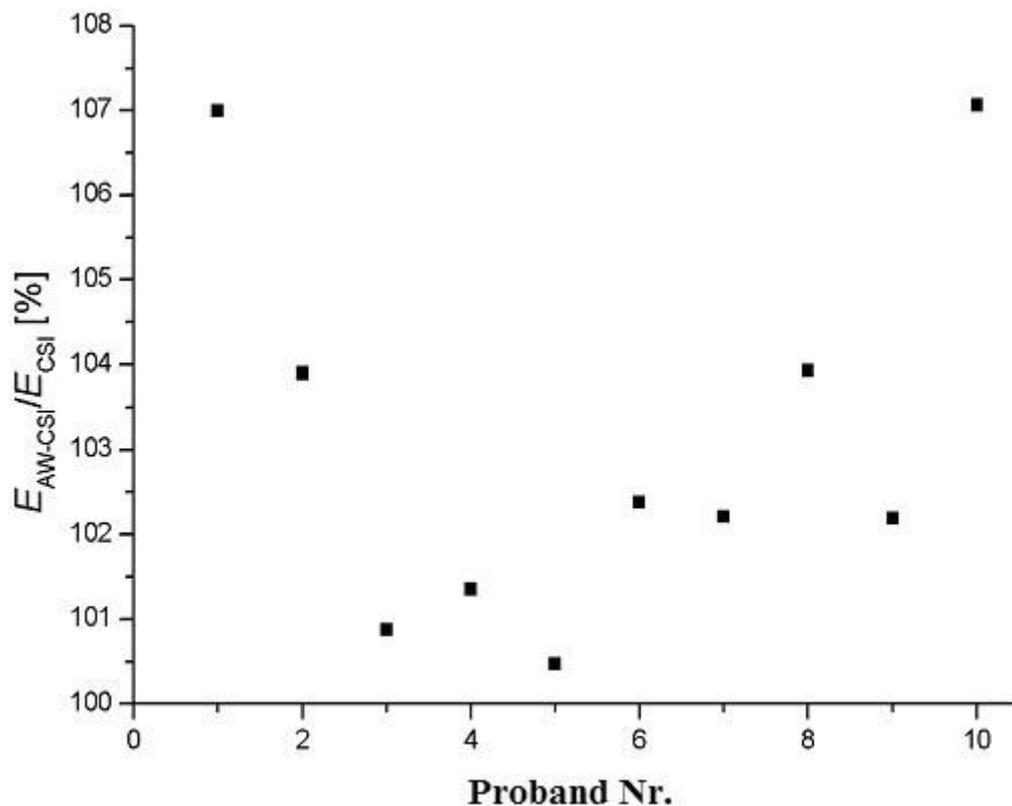


Abbildung 3.10: Verbesserung der Efficiency durch Akquisitionsgewichtung

Abbildung 3.10 zeigt die Ratios der Efficiency-Werte für eine akquisitionsgewichtete und eine ungewichtete Messung für jeden einzelnen Probanden. Auch hier wird eine Verbesserung der Signalausschöpfung aus dem zu untersuchenden Volumen durch das akquisitionsgewichtete Messverfahren sichtbar. Die größte relative Änderungen ergaben sich dabei bei den Probanden Nr.1 und Nr.10. Dies kann eventuell durch die exakte Segmentation entlang der Myokardgrenzen und dem daraus resultierenden geringe linksventrikuläre Volumen bei Proband Nr.1 und Nr.10 erklärt werden. Eine Verbesserung in der Signalausschöpfung kann bei allen zehn Probanden festgestellt werden. Somit liegt bei der akquisitionsgewichteten Messung eine genauere, d.h. besser lokalisierte Quantifizierung der kardialen Energiemetaboliten mit einer besseren Signalausschöpfung aus dem Kompartiment für das linksventrikuläre Myokard vor.

3.3 Kontaminationsreduktion mit CORRECT-SLIM:

Die in den Rohspektren vorhandene Kontamination durch Signalanteile aus der Brustwand wurde mittels CORRECT-SLIM iterativ mit 5 aufeinander folgenden Durchläufen durch den CORRECT-SLIM-Algorithmus herausgerechnet. Hierbei zeigte sich jeweils beim ersten Schritt von SLOOP zu CORRECT-SLIM 1 die größte Veränderung in der Metabolitenkonzentration. Abbildung 3.11 zeigt einen Vergleich eines SLOOP-Spektrums mit einem CORRECT-SLIM-Spektrum. Im CORRECT-SLIM-Spektrum ist zu erkennen, dass die Peaks kleiner sind als die im SLOOP-Spektrum. Diese Verkleinerung der Metaboliten-Peaks fiel für das Phosphorkreatin am deutlichsten aus. Da gemäß Abschnitt 1.4 die Fläche unter einem Peak proportional zur Konzentration des entsprechenden Stoffwechselproduktes ist, wurde in diesem Fall durch CORRECT-SLIM die berechnete Konzentration im Vergleich zu SLOOP gesenkt. Andere Veränderungen wie Aufspaltung der einzelnen Peaks oder Verschiebungen innerhalb des Spektrums wurden durch CORRECT-SLIM nicht verursacht. Es kommt also durch die Anwendung des CORRECT-SLIM-Algorithmus zu einer Verringerung sowohl der PCr als auch der ATP-Konzentration im linksventrikulären Myokard. Am stärksten sind die Auswirkung auf das Phosphorkreatin, welches auch in relativ hohen Konzentrationen in der Brustmuskulatur vorkommt. Um eine Aussage über die prozentuale Veränderung beim Durchlaufen von CORRECT-SLIM treffen zu können, wurden die Ergebnisse aus der initialen SLOOP-Auswertung als Goldstandard verwendet und die errechneten Werte aus CORRECT-SLIM darauf normiert.

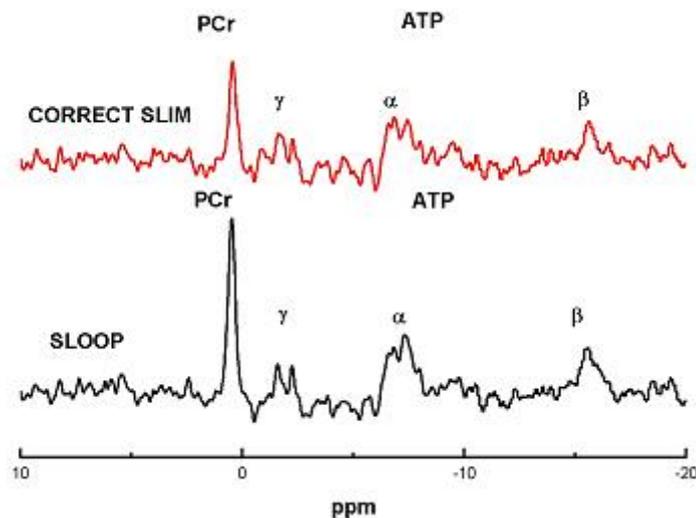


Abbildung 3.11: SLOOP-Spektrum und Spektrum nach CORRECT-SLIM

3.3.1 Verlauf der Kontamination

In Tabelle 3.10 sind die Werte für die Kontamination des Myokards durch die Brustwandmuskulatur aufgetragen. Pro Zeile sind jeweils die einzelnen Werte von SLOOP und die beim Durchlaufen von CORRECT-SLIM errechneten Werte zu finden. CORRECT-SLIM konnte hier die Kontamination des Myokardsignals durch Signalanteile aus der Brustwand im Mittel um 31,9% $\pm 22,4\%$ senken. Abbildung 3.12 zeigt die graphische Analyse der Kontaminationsreduktion durch

CORRECT-SLIM, wie sie aus Tabelle 3.10 hervorgehen. Hierbei stellt der Wert bei $x=0$ den Wert aus SLOOP dar. Der weitere Verlauf der Kurven beschreibt die schrittweise Veränderung der Kontamination durch CORRECT SLIM.

Entwicklung der Kontaminationswerte SLOOP-SLIM(1-5)						
Proband-Nr.:	SLOOP:	SLIM1:	SLIM2:	SLIM3:	SLIM4:	SLIM5:
1	1,657	1,073	1,009	0,954	0,907	0,860
2	1,235	0,764	0,729	0,694	0,665	0,640
3	1,330	0,749	0,714	0,683	0,538	0,635
4	0,748	0,746	0,747	0,514	0,494	0,477
5	3,505	3,115	3,088	3,080	3,089	3,113
6	1,573	0,949	0,902	0,861	0,826	0,795
7	1,136	1,087	1,082	1,078	1,077	1,078
8	1,405	0,964	0,921	0,887	0,859	0,837

Tabelle 3.10: Verlauf der Kontaminationswerte SLOOP-SLIM(1-5)

Verlauf der Kontamination

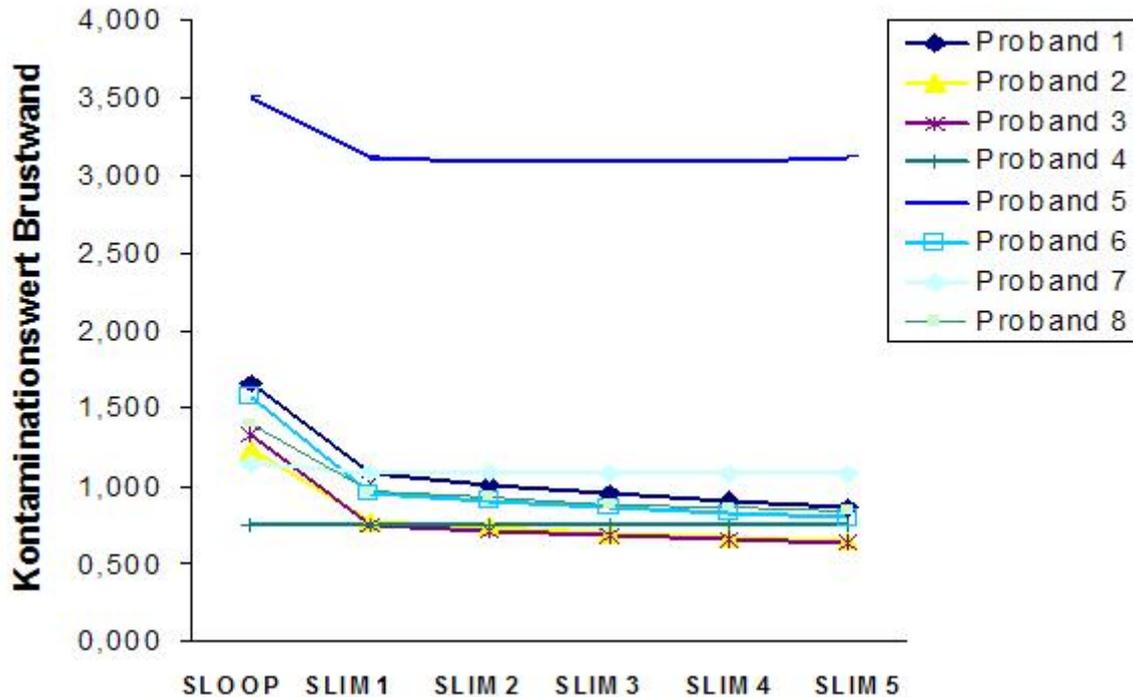


Abbildung 3.12: Visualisierung von Tabelle 3.10

3.3.2 Verlauf der Konzentrationen

Aufgrund der Abnahme der Kontamination durch die Brustwand war zu erwarten, dass auch die berechnete Konzentration von PCr sinkt, da die Skelettmuskulatur der Brustwand eine hohe PCr-Konzentration aufweist. Tatsächlich ist die gemessene Konzentration von PCr im Kompartiment Myokard durch die Verwendung von CORRECT SLIM mit einer mittleren prozentualen Änderung von $28,4\% \pm 26,0\%$ von 9,84 mmol/l auf 6,79 mmol/l gesunken. Abbildung 3.13 zeigt die graphische Visualisierung des Konzentrationsverlaufs von PCr.

Die durch SLOOP bestimmte Konzentration von γ ATP senkte sich mit einer durchschnittlichen prozentualen Änderung von $10,6\% \pm 24,6\%$ von 5,22 mmol/l auf 4,52 mmol/l. Der Verlauf der ATP-Konzentration ist in Tabelle 3.12 dargestellt.

Bei dem PCr- zu γ ATP-Verhältnis ergab sich bei einer mittleren prozentualen Änderung von $17,6\% \pm 35,9\%$ eine Konzentrationsverringerung von 1,99 mmol/l auf 1,22 mmol/l. Tabelle 3.13 und Abbildung 3.15 zeigen den Verlauf der Werte für PCr zu γ ATP.

Die Werte der Tabellen lassen erkennen, dass bei den Probanden, bei denen die Kontamination im Vergleich zu SLOOP stark gesenkt werden konnte, meist auch die Werte für die PCr und ATP-Konzentration und deren Verhältnis gesunken sind.

Konzentrationsverlauf für PCr in [mmol/l]						
Proband-Nr.	SLOOP:	SLIM 1:	SLIM 2:	SLIM 3:	SLIM 4:	SLIM 5:
1	9,56	6,69	6,49	6,37	6,47	6,62
2	14,60	9,44	10,65	11,59	12,31	7,91
3	11,41	5,81	5,83	5,94	5,91	5,91
4	8,38	8,46	8,46	8,52	8,53	8,55
5	9,71	10,18	10,76	10,50	10,84	10,90
6	7,75	3,28	3,53	3,61	3,64	2,92
7	10,84	10,01	9,89	9,78	9,69	8,45
8	6,43	5,72	3,89	3,92	3,25	3,04

Tabelle 3.11: Konzentrationsverlauf für PCr SLOOP-SLIM(1-5)

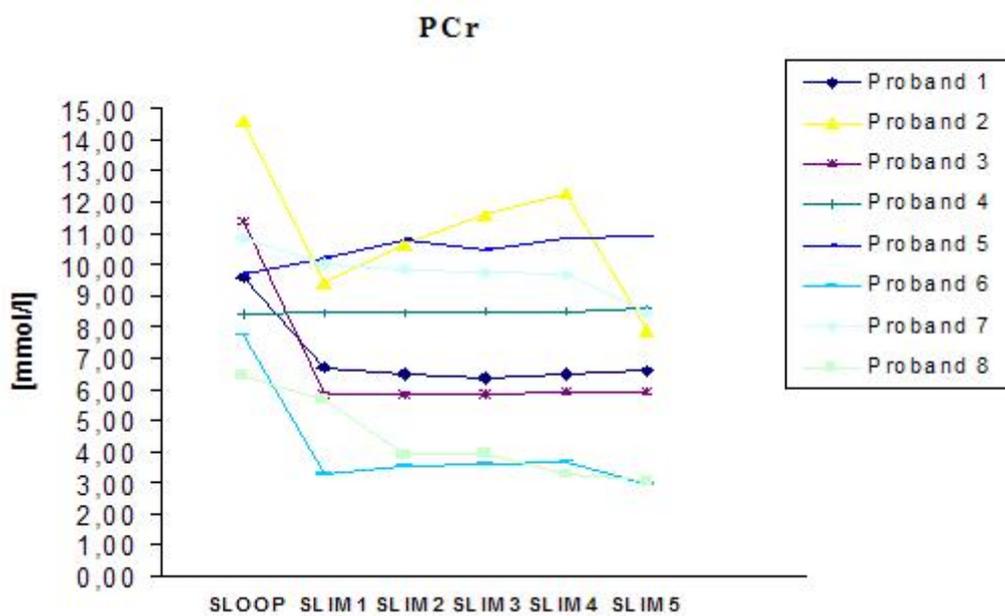


Abbildung 3.13: Visualisierung der Tabelle 3.11

Konzentrationsverlauf für γ ATP in [mmol/l]						
Proband-Nr.	SLOOP:	SLIM 1:	SLIM 2:	SLIM 3:	SLIM 4:	SLIM 5:
1	6,66	6,38	5,13	4,22	3,73	3,40
2	6,69	5,08	5,47	5,78	6,01	4,78
3	5,02	3,03	3,09	3,14	3,21	3,26
4	4,90	4,96	4,96	4,99	4,98	4,94
5	5,97	5,17	5,46	5,41	5,42	5,42
6	2,96	2,57	2,66	2,82	2,92	3,03
7	7,00	6,44	6,37	6,32	8,45	8,41
8	2,54	5,15	3,57	3,83	3,05	2,89

Tabelle 3.12: Konzentrationsverlauf für γ ATP SLOOP-SLIM(1-5)

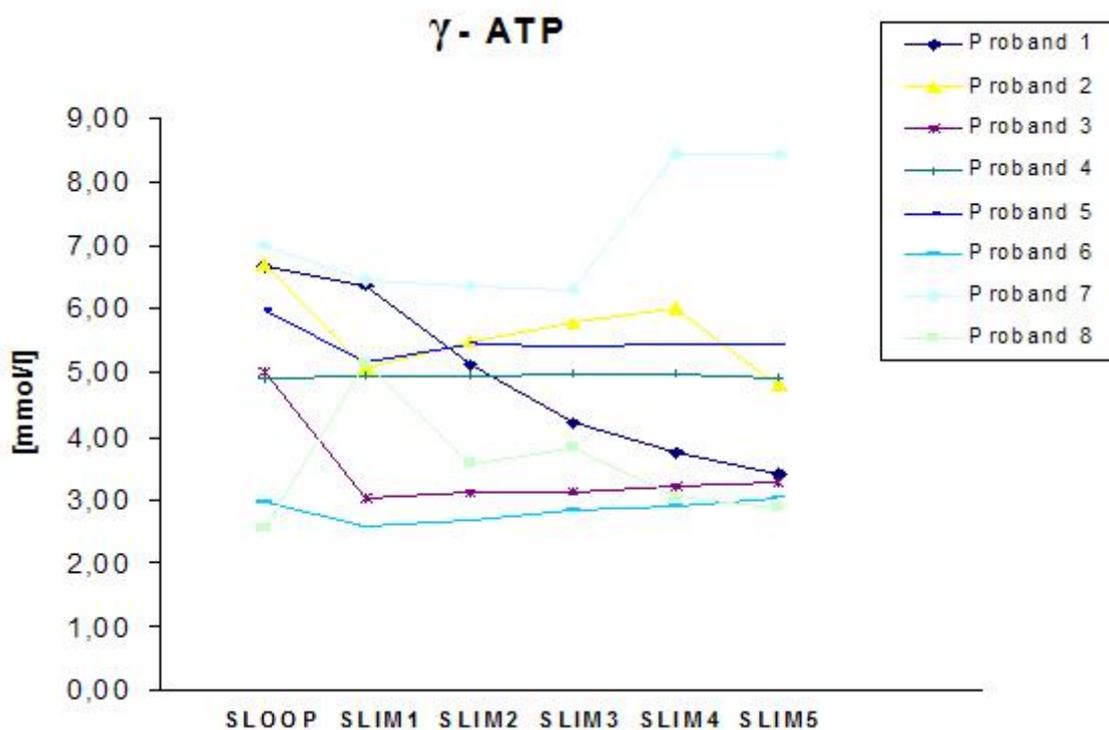


Abbildung 3.14: Visualisierung der Tabelle 3.12

Konzentrationsverlauf für PCr zu γ ATP in [mmol/l]

Proband-Nr.	SLOOP:	SLIM 1:	SLIM 2:	SLIM 3:	SLIM 4:	SLIM 5:
1	1,44	1,05	1,27	1,51	1,74	1,95
2	2,18	1,86	1,95	2,07	2,05	1,66
3	2,27	1,86	1,89	1,86	1,84	1,81
4	1,71	1,71	1,71	1,71	1,71	1,73
5	1,63	1,97	1,97	1,92	2,00	2,01
6	2,62	1,28	1,33	1,28	1,25	0,96
7	1,55	1,55	1,55	1,55	1,15	1,00
8	2,53	1,11	1,09	1,02	1,00	1,05

Tabelle 3.13: Konzentrationsverlauf für PCr zu γ ATP SLOOP-SLIM(1-5)

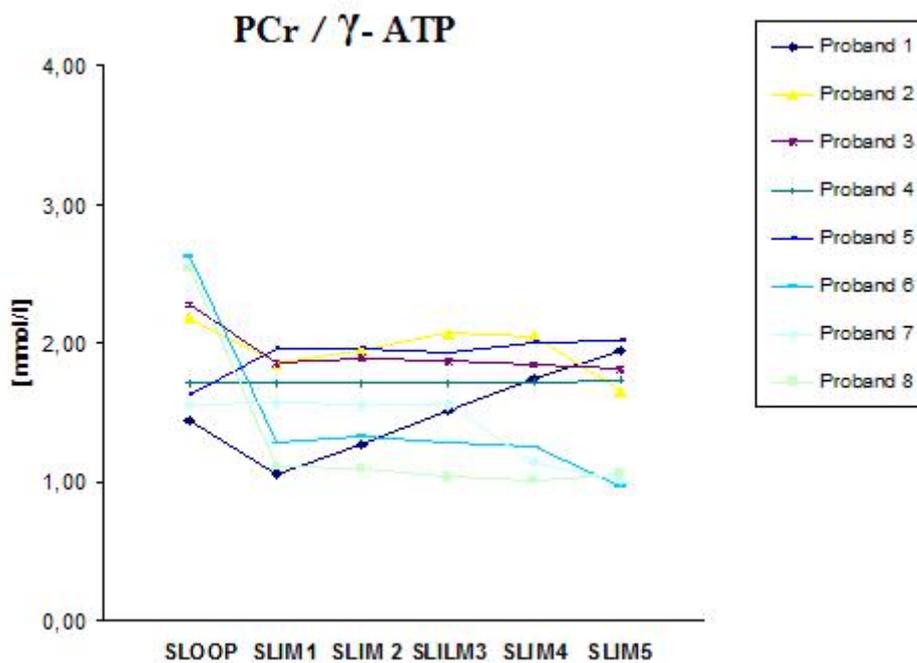


Abbildung 3.15: Visualisierung der Tabelle 3.13

3.4 ^{31}P -MRS am rechten Ventrikel

Der Patient war nach klinischer Anamnese und körperlicher Untersuchung in die NYHA Klasse 3-4 eingestuft. Der mittlere pulmonalarterielle Druck war 65 mmHg, die mittlere 6-MWD (6min-walk-distance) war bei 280 m. Der Patient wurde daraufhin medikamentös auf Diuretika und Antikoagulanzen eingestellt und sprach nicht auf akut vasodilatorische Maßnahmen an. Die MR-Bildgebung ergab einen massiv dilatierten und hypertrophierten rechten Ventrikel (RV-Masse 105 g) mit einer signifikant reduzierten EF von 16% und einem reduziertem Herzminutenvolumen (CO) von 3.2 L/min. Das rechtsventrikuläre Schlagvolumen war 46 ml (siehe Abbildung 3.16 und Tabelle 3.14). Eine Behandlung mit dem Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan wurde begonnen mit einer Dosis von 62,5 mg zweimal täglich und mit einer Dosissteigerung auf 125 mg zweimal täglich nach 4 Wochen.

Wegen kontinuierlicher Verbesserung der im Methodenteil vorgestellten spektroskopischen Techniken ist es möglich, verlässlich den Myokardstoffwechsel von energiereichen Phosphatverbindungen auch im rechten Ventrikel zu bestimmen. Deshalb wurde die ^{31}P -MRS des rechten Ventrikels bei diesem Patienten durchgeführt, um die Energieträger im rechten Ventrikel als Baseline und nach sechsmonatiger Therapie mit Bosentan zu bestimmen. Während Bosentan Therapie verbesserte sich der Patient schnell auf NYHA 2, und die 6-MWD verbesserte sich auf 448 m. Die RV-Masse blieb jedoch unverändert erhöht (103 g), das rechtsventrikuläre Schlagvolumen lag bei 77 ml, das Herzminutenvolumen bei 6,5 l/min und die Ejektionsfraktion hat sich verzweifacht (30%). Die PCr/ATP-Ratio des rechten Ventrikels, ein Indikator für die energetische Stoffwechsellage, zeigte eine deutliche Zunahme von 1,71 in der Baseline auf 2,09 während der Bosentan-Therapie.

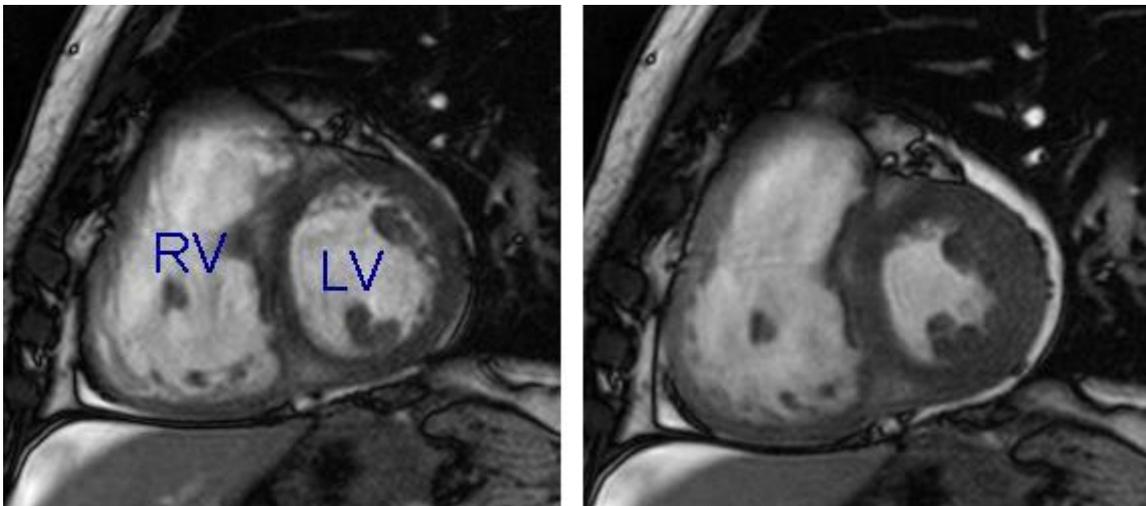


Abbildung 3.16: Diastole und Systole vor Therapie

Funktionswerte für den rechten Ventrikel						
Verlauf:	Masse:	EDV:[ml]	ESV:[ml]	SV:[ml]	CO:[ml/min]:	EF:[%]
1.Unters:						
RV	105	283	237	46	3,2	16
LV	140	113	70	44	3,1	39
nach 6 M:						
RV	103	228	179	49	3,8	21
LV	112	73	28	46	3,5	61
nach 12 M:						
RV	108	220	164	56	4,1	25
LV	125	95	38	57	4,2	60

Tabelle 3.14: Funktionswerte des rechten Ventrikels im Verlauf

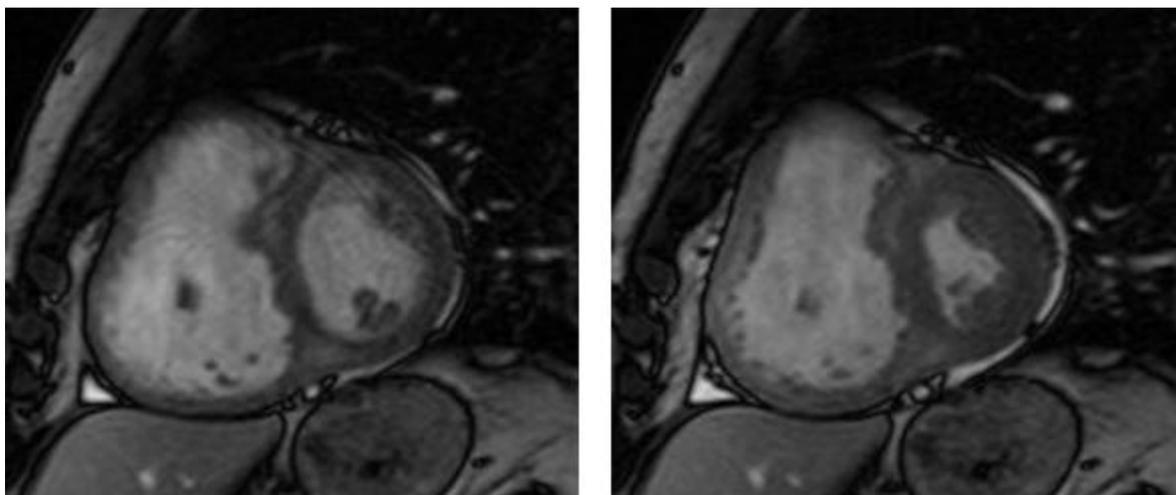


Abbildung 3.17: Diastole und Systole nach 6 Monate Therapie

Metabolitenkonzentrationen für den rechten Ventrikel:

Verlauf	PCr:	γ ATP:	β ATP:	m-ATP	$\frac{PCr}{\gamma ATP}$:	$\frac{PCr}{mATP}$:
1.Unters.:	3,25	1,90	1,95	1,92	1,71	1,68
nach 6 M:	3,38	1,71	1,50	1,60	1,97	2,11
nach 12 M:	4,79	2,29	3,48	2,88	2,09	1,66
MW:	3,81	1,97	2,31	2,13	1,92	1,82
SD:	$\pm 0,85$	$\pm 0,29$	$\pm 1,03$	$\pm 0,66$	$\pm 0,19$	$\pm 0,25$

Tabelle 3.15: Konzentrationen des rechten Ventrikels

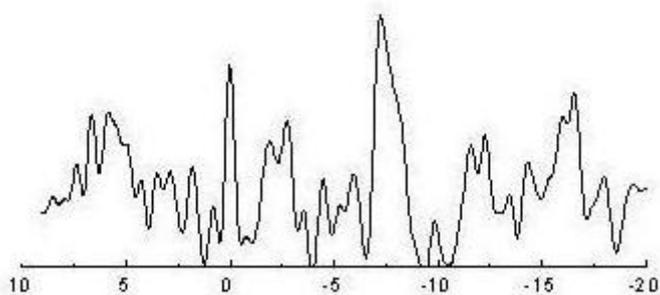
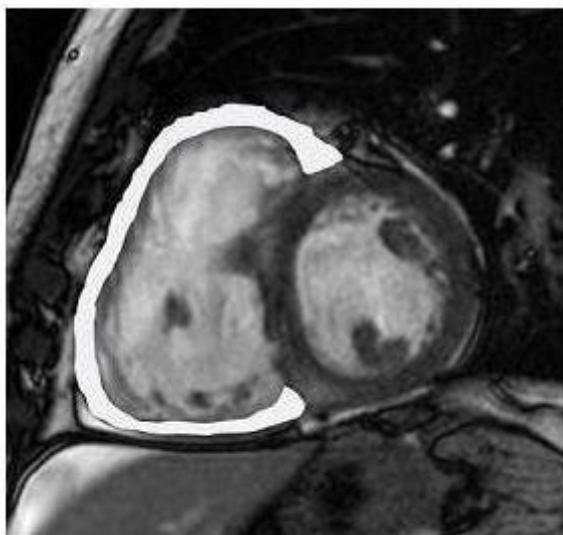


Abbildung 3.18: Darstellung des rechtsventrikulären Myokardsegments vor Therapie

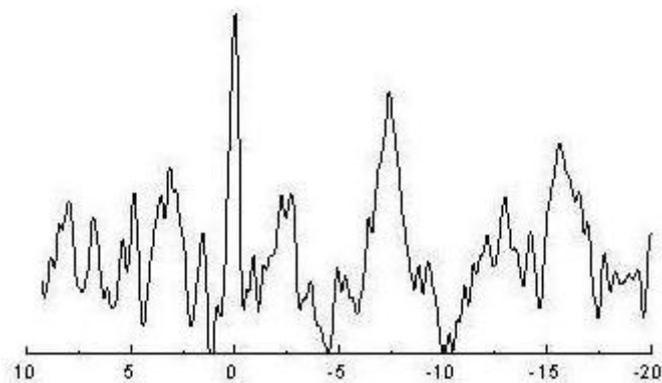
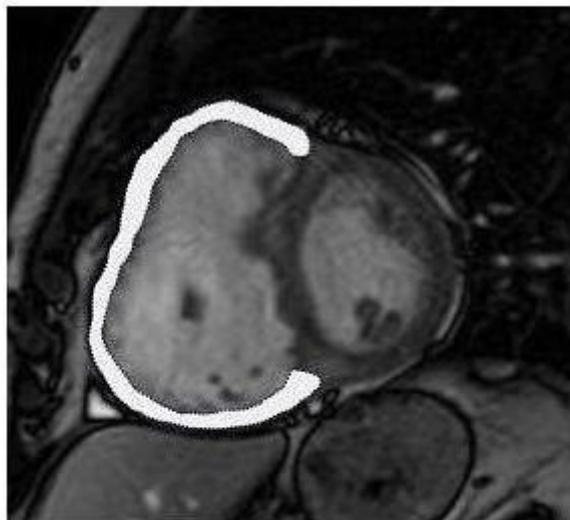


Abbildung 3.19: Darstellung des rechtsventrikulären Myokardsegments nach Therapie

Abbildung 3.18 zeigt unten das zugehörige Spektrum zum rechten Ventrikel (weiß schraffiert) vor Beginn der Therapie mit Bosentan. Abbildung 3.19 zeigt entsprechend das Spektrum nach 6 Monaten Bosentan-Therapie. Deutlich zu erkennen ist die Zunahme des PCr-Peaks im Sinne einer metabolischen Erholung. Diese zeigte sich auch in den Konzentrationen. So stieg die PCr-Konzentration von 3,25 mmol/l auf 4,79 mmol/l und die γ -ATP Konzentration von 1,90 auf 2,29. Dies ergibt die oben erwähnte Zunahme in dem Metabolitenverhältnis von PCr zu ATP von 1,71 auf 2,09 mmol/l.

3.5 ^{31}P -MRS mit Vorsättigungspulsen

Die Anwendung der im Methodenteil 2.1.5 erwähnten Sequenzen mit Vorsättigungspulsen erlaubte, die Verteilung der energiereichen Phosphatverbindungen wie PCr und ATP des gesamten linksventrikulären Myokards entlang der kurzen Herzachse zu beurteilen. Im Gegensatz zu der aufwendigen und langen Nachverarbeitung der Datensätze bei der Anwendung der SLOOP-Methode kann die Auswertung in weniger als drei Minuten durchgeführt werden. Die PCr-Verteilung im gesunden und infarzierten Myokard zeigt, dass das PCr-Signal, welches aus angrenzenden Organen stammt, stark unterdrückt wird und deshalb die PCr-Verteilung im Myokard nicht signifikant verfälscht. Tabelle 3.16 zeigt die Herzfunktionswerte von zwei Patienten, bei denen die ^{31}P -MRS mit Vorsättigungspulsen angewandt wurde. Abbildung 3.20 zeigt das Metabolitenbild eines gesunden Probanden. Man kann das Myokard mit seinem hohen PCr-Gehalt sehr gut von dem umgrenzenden Gewebe unterscheiden: Die PCr-Verteilung kommt deutlich als Ring zur Darstellung, was mit der Darstellung des Myokards in der kurzen Herzachse in guter Übereinstimmung steht. Anhand der Farbskala kann der ermittelte Wert kalibriert werden [29].

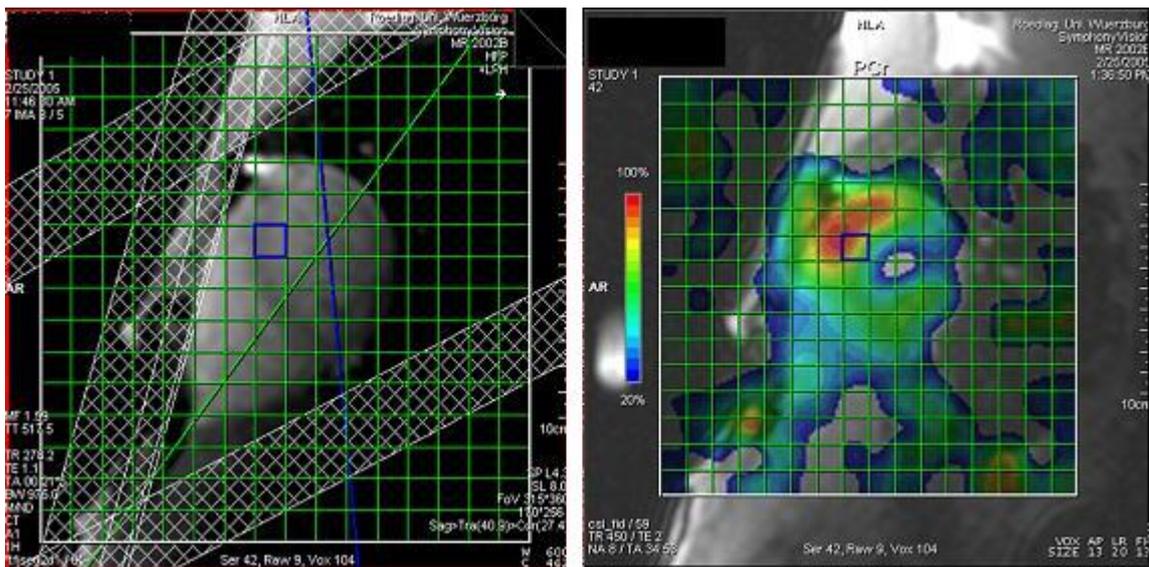


Abbildung 3.20: PCr-Map eines gesunden Probanden

3 Ergebnisse

Abbildung 3.21 zeigt ein repräsentatives Spektrum aus dem Myokard, welches 5 Minuten nach Datenakquisition direkt am Tomographen ausgegeben wird. Es können alle Metabolitenpeaks mit ihrer charakteristischen Resonanzfrequenz eindeutig dargestellt werden und es treten keine zusätzlichen Aufspaltungsartefakte auf. Für die Beurteilung der Metabolitenverteilung innerhalb des Myokards liegt durch Absättigung des umgebenden Fettgewebes ein ausreichend hohes Signal vor. Die Messzeit beträgt hier 20-30 min, was auch im klinischen Alltag eine akzeptable Untersuchungszeit darstellt.

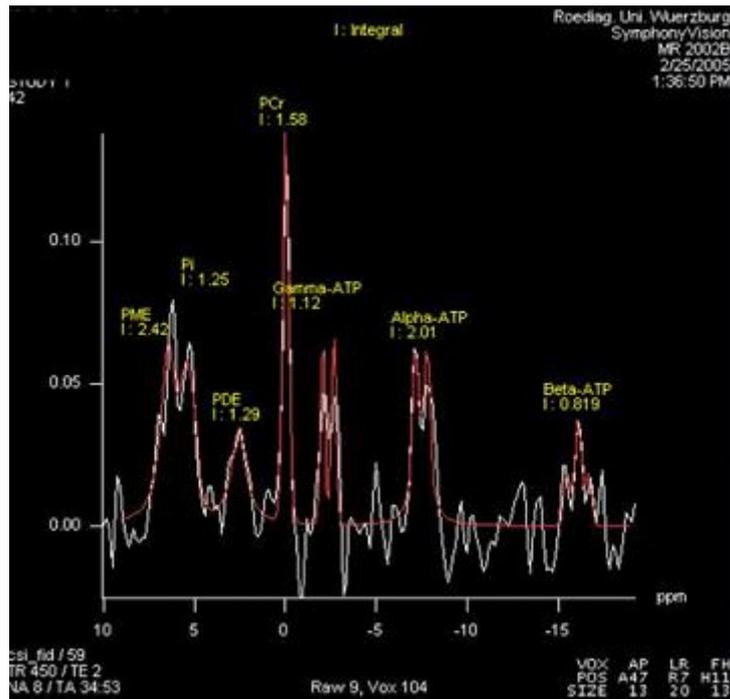


Abbildung 3.21: Spektrum nach Messung mit Vorsättigungspulsen

3 Ergebnisse

Um den Effekt der Sättigungspulse darzustellen, ist in Abbildung 3.22 ein Metaboliten-Map eines gesunden Probanden, welche ohne Sättigungspulse aufgenommen wurde, zu sehen. Der Myokardring kommt nur unvollständig zur Darstellung, dies zeigt deutlich die Kontamination des Myokardsignals von Signalanteilen aus der Brustwand. Das Metabolitenbild, welches nach Anwendung von Vorsättigungspulsen aufgenommen wird, zeigte dagegen eine deutlich bessere Verteilung von PCr im gesamten Myokard (siehe Abb. 3.23) mit einer geringeren Kontamination durch Signalanteile aus der Brustwand.

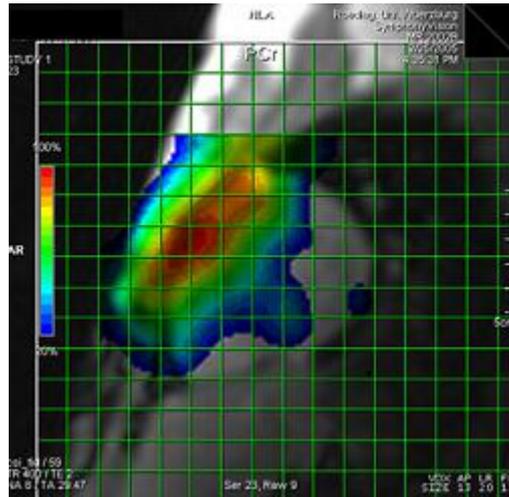


Abbildung 3.22: PCr-Map eines gesunden Probanden ohne Sättiger

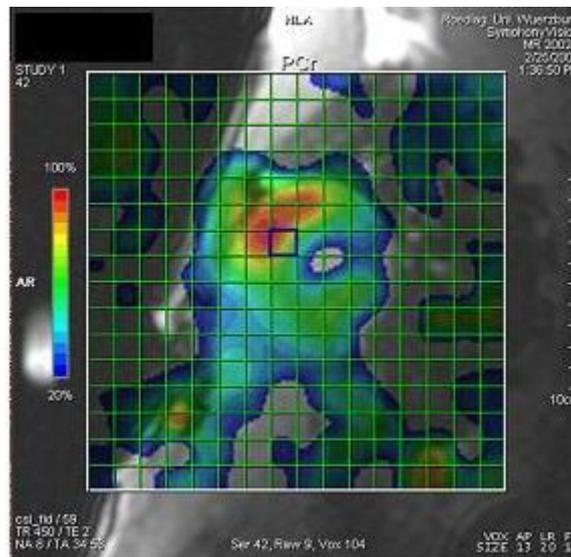


Abbildung 3.23: PCr-Map eines gesunden Probanden mit Sättiger

In Tabelle 3.17 sind die mittels der Late Enhancement Messung festgestellten Wandbewegungsstörungen bei den beiden Patienten aufgelistet. Abbildung 3.24 (in mittventrikulärer Position) und Abbildung 3.25 (apikal) zeigt das Metabolitenbild für PCr eines Patienten mit einem Vorderwandinfarkt.

Die Reduktion des PCr-Gehaltes des infarzierten Gewebes anterior-septal ist in dem berechneten Metabolitenbild deutlich zu erkennen und steht in guter Korrelation zu der gezeigten späten Anreicherung von Kontrastmittel im Sinne eines Late-Enhancements (siehe Abbildung 3.24). Diese deutliche Verminderung des PCr-Gehalts innerhalb des infarzierten Bereiches zeigt, dass die Region avital ist oder zumindest metabolisch schwer beeinträchtigt. Wie aus Abbildung 3.24 und 3.25 zu erkennen ist, konnte im gesamten Infarktareal, welches mittels LE-Messungen verifiziert wurde, die PCr-Reduktion in den entsprechenden Metabolitenbildern erfasst werden (von mittventrikulär bis zur Herzspitze).

Herzfunktionswerte der Patienten						
Patient:	Masse[g]	EDV[ml]	ESV[ml]	SV[ml]	EF [%]	HMV[l/min]
1	112	127	61	66	52	4,3
2	233	214	146	68	32	4,6
Normalisiert auf die Körperoberfläche:						
1	68	77	37	40		2,6
2	111	102	70	32		2,2

Tabelle 3.16: Herzfunktionswerte der Patienten

Wandbewegungsstörung und Late Enhancement Sättigerstudie

Patient:	AHA-Segment:	Beurteilung:	AHA-Segment:	LE [%]:
1	7,8,13	akinetisch	1,2,7,8,	<50%
	14,17	akinetisch	13,14	<50%
2	8	akinetisch	2	<50%
	13,14	dyskinetisch	7,8,13,14	100%
				17

Tabelle 3.17: Wandbewegungsstörung und Late Enhancement

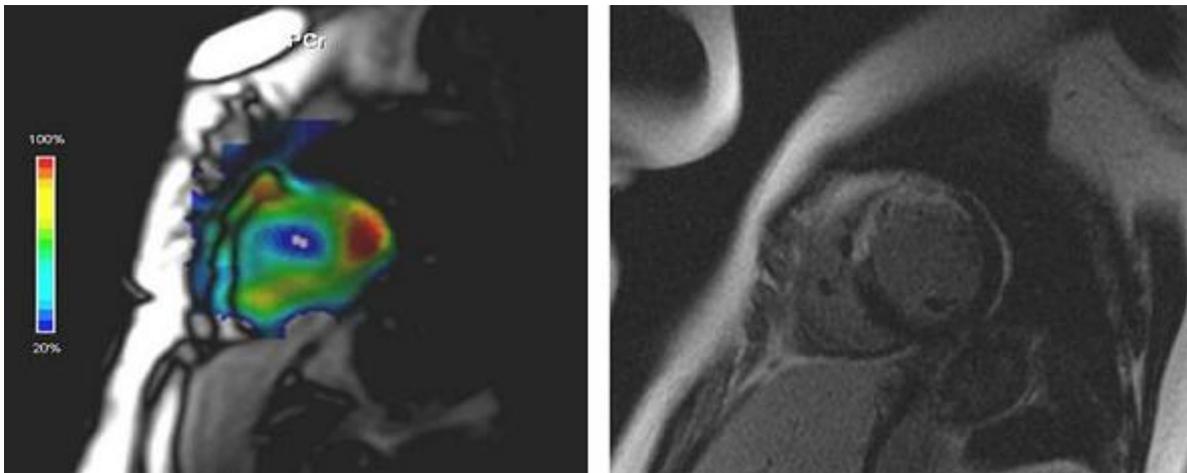


Abbildung 3.24: PCr-Map und LE-Bild eines Patienten mit Vorderwandinfarkt (mitt-ventrikulär)

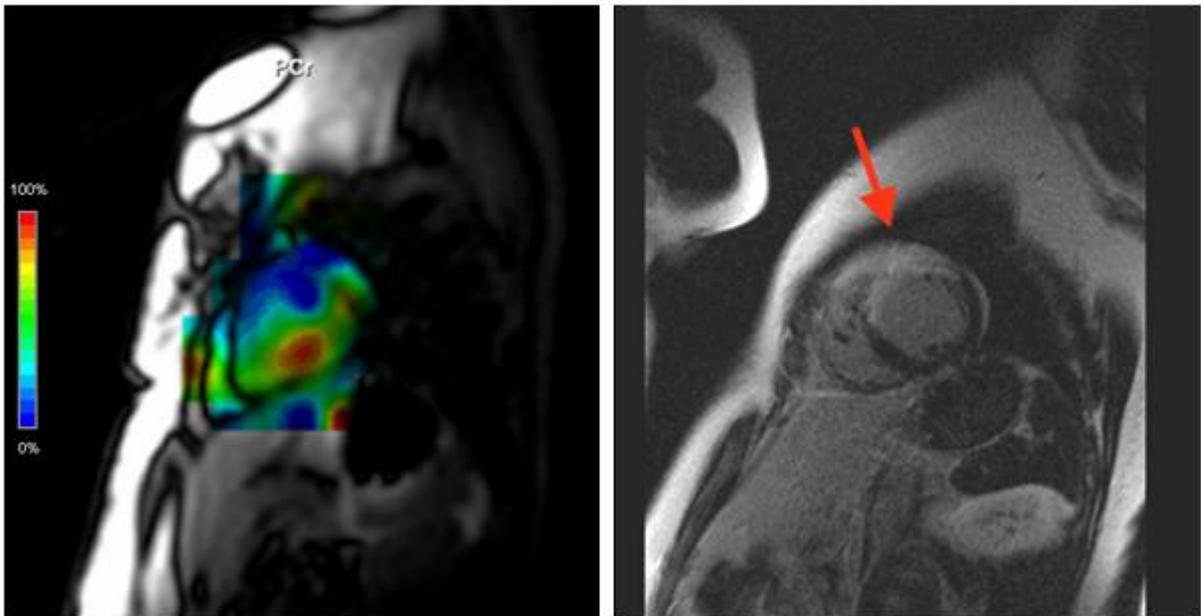


Abbildung 3.25: PCr-Map und LE-Bild, Patient mit Vorderwandinfarkt(Herzspitze)

3.5.1 Verringerung der B_1 -Feldinhomogenitäten

Die berechneten B_1 -Felder der größeren Sendespule zeigten, dass die Verteilung der Flipwinkel nur eine geringe Veränderung der Metabolitenbilder verursachen. Deshalb wurden diese B_1 -Felder nicht weiter berücksichtigt. Die gemessenen CSI-Datensätze wurden daher nur durch das berechnete B_1 -Feld der Empfangsspule korrigiert. Abbildung 3.26 zeigt einen Kurzachsenschnitt des Myokards und der dazugehörigen B_1 -Verteilung der Empfangsspule, welche für die spektroskopische Messung verwendet wurde. Die PCr-Map ohne B_1 -Korrektur zeigte eine höhere Konzentration in der anterioren Wand, wohingegen die Verteilung nach B_1 -Feld-Korrektur homogener erscheint (siehe Abbildung 3.27). So zeigte sich bei dem gesunden Probanden im Vergleich zu den unkorrigierten Metaboliten-Bildern eine deutlich homogenere Verteilung der untersuchten Metaboliten [31].

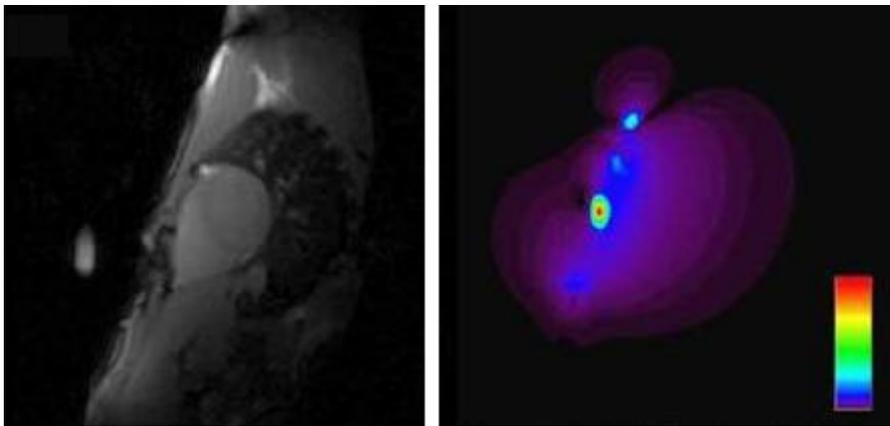


Abbildung 3.26: Kurzachsenschnitt (links) und korrespondierende B_1 -Karte (rechts)

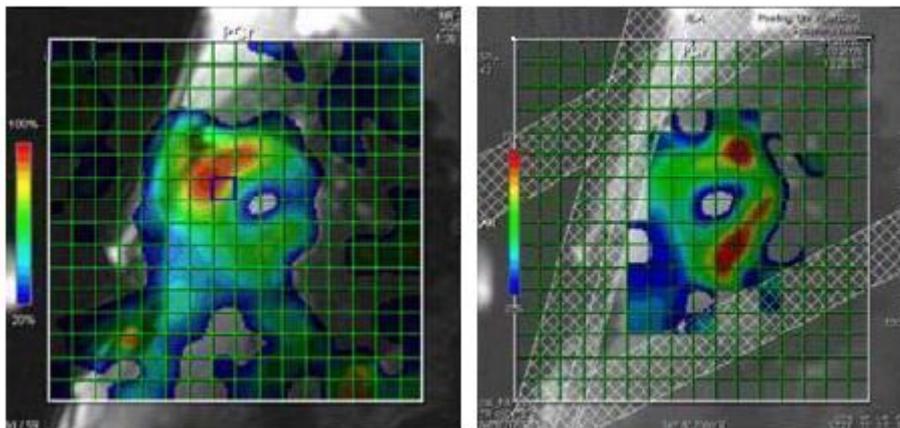


Abbildung 3.27: PCr-Map ohne (links) und mit B_1 -Korrektur (rechts)

4 Diskussion

4.1 Klinische Untersuchung des Energiemetabolismus des Herzens

Die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern ist auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen [75]. Störungen des Stoffwechsels sind hier oft die erste Stufe einer pathologischen Veränderung innerhalb des Herzmuskels [22]. Dies erklärt die große Bedeutung von Untersuchungsmethoden, die eine frühzeitige und genaue Erfassung von kardialen Stoffwechselstörungen erlauben. In der klinischen Praxis werden derzeit verschiedene diagnostische Verfahren zur Beurteilung des Stoffwechsels im Herzmuskel angewendet. Die invasivste Methode ist die Herzmuskelbiopsie im Rahmen einer Koronarangiographie. Hier ist immer das Risiko einer Herzwandperforation mit anschließender Perikardtamponade gegeben. Darüber hinaus ist lediglich eine Aussage über die Stoffwechselsituation im entnommenen Biospat möglich, nicht jedoch über einen größeren Bereich des Herzmuskels wie z.B. dem gesamten linken Ventrikel. Des Weiteren werden die Ergebnisse durch eine Ischämiezeit von mindestens 20-30sec stark verfälscht und spiegeln nicht unbedingt die wirkliche Situation im Muskelverband wieder [25]. Ein weiterer Nachteil sind die nur bedingt durchführbaren Kontrolluntersuchungen z.B. nach therapeutischen Maßnahmen.

Für die Früherkennung von Myokardinfarkten und deren Verlauf ist eine genaue Vitalitätsdiagnostik entscheidend. Hierzu können verschiedene radiologische Verfahren eingesetzt werden. Als klinischer Standard für die Stoffwechselbeurteilung hat sich die SPECT und PET-Methode gegenüber den anderen diagnostischen Untersuchungsverfahren etabliert [27], [42]. Sie ermöglichen die visuelle Darstellung der Perfusion und des Glucosestoffwechsels einzelner Infarktareale. Damit ist es möglich, reines Narbengewebe von solchem Gewebe mit noch intakter Stoffwechsellaage zu unterscheiden. Für diese Areale können dann gezielt revaskularisierende Maßnahmen ergriffen werden. SPECT und PET erfordern die Applikation von radioaktiven Tracern, was bei jeder Untersuchung zu einer Strahlenexposition des Patienten von wenigen Millisievert führt. Um quantitative Aussagen über Stoffwechselerkrankungen des Herzens ohne Strahlenexposition des Patienten treffen zu können, wäre die Etablierung einer nichtinvasiven und doch in-vivo durchführbaren Untersuchungsmethode wünschenswert. Die ^{31}P -Magnetresonanz Spektroskopie (MRS) ist hier ein alternatives Untersuchungsverfahren, was dies ohne externe Tracer ermöglicht [5]. Die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten und Reproduzierbarkeit dieser Methode belegen zahlreiche experimentelle und klinische Studien [20], [19], [34], [51], [61], [66], [74] [8].

4.1.1 Quantifizierung mittels akquisitionsgewichteter 3D-CSI am linken Ventrikel

Es gelang, einen 3D-CSI-Datensatz akquisitionsgewichtet auf die SLOOP-Auswertung anzuwenden. Dabei fanden wir in dem untersuchten Kollektiv eine leicht geringere Standardabweichung für die akquisitionsgewichtete Messung. Dies bestätigt die postulierte Hypothese, dass eine akquisitionsgewichtete Aufnahme der spektroskopischen Daten die metabolische Situation des Herzmuskels genauer erfasst als die herkömmliche Messung ohne gewichtete Sequenzen. Es zeigte sich in den Untersuchungen kein Hinweis auf eine Verschlechterung der Lokalisationseigenschaft innerhalb des im SLIM-SLOOP-Algorithmus gebildete 3D-Voxels des Herzens durch die Wichtungsfunktion. Da durch die Wichtungsfunktion gewisse räumliche Frequenzkomponenten nicht berücksichtigt werden, ist es jedoch denkbar, dass durch die eingeführte Funktion auch Veränderungen in der Natur des Lokalisationsvolumens mit negativen Folgen auf die Quantifizierung verursacht werden könnten. Es findet sich bei der PCr-Konzentration in Abhängigkeit der Höhe der Konzentration überwiegend negative Kontamination in niedrigen und positive Kontamination in höheren Konzentrationsbereichen (siehe Abb.3.1). Eine Erklärung hierfür kann die an die anatomische Form des Herzens besser angepasste Wichtungsfunktion und die damit exaktere Akquisition des Signals aus dem linksventrikulären Myokard liefern [30].

Ein Nachteil der hier gezeigten Vergleichsstudie ist das die beiden Untersuchungsmethoden nicht mit einer dritten, unabhängigen Methode verglichen werden. Als zukünftige Projektstudie ist die Messungen an Phantomen mit bekannter Metabolitenkonzentration oder biochemische Untersuchungen von Herzmuskelbiopsien als probandenunabhängige Untersuchungsmethoden denkbar. Damit wäre ein Vergleich der beiden Messanordnungen mit früheren Arbeiten auf diesem Gebiet möglich.

Die Auswertung des linksventrikulären Myokards war möglich, da hier ein ausreichend hohes Signal für die Anwendung der ^{31}P -MRS vorlag. Ob bei normaler anatomischer Lage und Konfiguration des Herzens ein ausreichend hohes Signal für eine quantitative Aussage über den PCr und γ -ATP Gehalt des rechtsventrikulären Myokards mittels einer akquisitionsgewichteten Messung gegeben ist werden weitere Studien zeigen. Die Verbesserung der Sensitivität und Effizienz durch eine gewichtete Datenaquisition könnte im Zusammenspiel mit empfindlicheren Oberflächenspulen und stärkeren Ganzkörpertomographen den entscheidenden Beitrag zur Realisierung der ^{31}P -MRS auch am rechten Ventrikel liefern.

Die Tabelle 4.1 fasst die im Ergebnisteil unter den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.4 einzeln betrachteten Metabolitenkonzentrationen zusammen. Sie umfasst die Maximal- und Minimalwerte sowie die Mittelwerte und Standardabweichung aller quantifizierter Metaboliten und die PCr zu ATP-Verhältnisse für die Standard-3D-CSI-Messung und Tabelle 4.2 für die akquisitionsgewichtete Messung.

Zusammenfassung der Werte für die Standard-CSI Messungen						
Standard-CSI:	PCr:	γ ATP:	β ATP:	m-ATP:	PCr/ γ ATP:	PCr/m-ATP:
Max	1,43	0,92	0,73	0,25	2,47	2,35
Min	0,58	0,27	0,22	0,93	1,4	1,38
MW	1	0,59	0,5	0,57	1,77	1,79
SD	$\pm 0,35$	$\pm 0,24$	$\pm 0,17$	$\pm 0,22$	$\pm 0,38$	$\pm 0,33$

Tabelle 4.1: Zusammenfassung der Werte für konventionelle 3D-CSI- ^{31}P -MRS

Zusammenfassung der Werte für akquisitionsgewichteten CSI-Messungen						
AW-CSI:	PCr:	γ ATP:	β ATP:	m-ATP:	PCr/ γ ATP:	PCr/m-ATP:
Max	1,33	0,96	1,17	0,86	2,4	2,51
Min	0,81	0,36	0,34	0,39	1,29	1,13
MW	1,11	0,58	0,57	0,57	1,99	2,03
SD	$\pm 0,18$	$\pm 0,17$	$\pm 0,25$	$\pm 0,17$	$\pm 0,33$	$\pm 0,43$

Tabelle 4.2: Zusammenfassung der Werte für akquisitionsgewichtete 3D-CSI- ^{31}P -MRS

Tabelle 4.3 zeigt in der Übersicht den Vergleich von verschiedenen Veröffentlichungen mit den jeweilig gemessenen Konzentrationen für PCr und γ ATP sowie deren Verhältnisse. Bei Arbeiten mit Absolutquantifizierung sind zusätzlich die Absolutwerte in mmol/l angegeben. Dabei muss berücksichtigt werden, dass verschiedene Auswertungsverfahren und Tomographen verwendet wurden. Für einen Vergleich von Konzentrationen von Probanden und Patienten müssen dabei die gleichen Messbedingungen gegeben sein. Dies ist schon auf Grund der oft sehr individuellen Messanordnung und Messprotokolle nur bedingt gegeben. In der Zusammenschau der Literatur lässt sich jedoch im Mittel für die Konzentration von PCr ein Wert von 8,8 und für γ -ATP 5,1 sowie das Verhältniss von PCr/ γ -ATP von 1,8 feststellen. Die im vorgestellten Kollektiv gemessenen Metabolitenverhältnisse von PCr zu ATP liegen somit in guter Übereinstimmung mit dem Wertebereich aus der Literatur.

4.1.2 Blutkontamination innerhalb der Spektren

Oft werden die Ergebnisse der ^{31}P -MRS am menschlichen Herzen durch eine gewisse Blutkontamination verfälscht. Durch Verbesserung der Auswerteverfahren konnte diese bereits stark reduziert werden. Trotzdem bleibt eine gewisse Restkontamination bestehen. Im Vergleich zu den Standard-CSI-Messungen zeigten die akquisitionsgewichteten Messungen im Allgemeinen eine geringere Blutkontamination der Spektren. Dies ist möglicherweise auf die bessere Lokalisationseigenschaften durch die gewichtete Funktion sowie eine bessere Signalauserschöpfung zu erklären. Dies hat vor allem eine große Bedeutung bei dilatativen Kardiomyopathien, Herzwandaneurismata und nach akutem Herzinfarkt. Alle diese Krankheitsbilder können eine pathologische Dilatation des Herzens mit einem konsekutiv erhöhten Blutfluss zur Folge haben. Dies kann bei der Durchführung der ^{31}P -MRS zu einer höheren Blutkontamination führen und erfordert deshalb eine weitere Verbesserung der Sensitivität der ^{31}P -MRS [33].

Vergleich von PCr und γ ATP-Konzentrationen

Semiquantitative Messungen:					
Jahr:	Autor:	PCr/ γ ATP [mmol/l]:		SD [\pm]:	
1990	Weiss [91]	1,72		0,15	
1992	De Roos [77]	1,65		0,26	
1993	Sakuma [78]	1,71		0,13	
1994	Yabe [95]	1,85		0,21	
1994	Bottomley [19]	1,83		0,12	
1997	Beer [9]	1,69		0,23	
	MW:	1,74		0,18	
Quantitative Messungen:					
Jahr:	Autor:	PCr [mmol/l]	γ ATP: [mmol/l]	PCr/ γ ATP: [mmol/l]	SD: [\pm]
1998	Löffler [55]	7,2	5,9	1,9	
1999	Beer [7]	8,6	1,9	1,9	
1999	Meininger [61]	9,0	5,3	1,7	
2001	Beer [11]	9,1	5,6	1,6	
2002	Beer [12]	8,8	5,7	1,6	
2004	Schneider-Gold [80]	9,4	6,2	1,7	
2006	Koestler[50]	9,7	5,1	1,9	
	MW:	8,8	5,1	1,8	
Akquisitionsgewichtete Messungen:					
Jahr:	Autor:	PCr: [mmol/l]	γ ATP: [mmol/l]	PCr/ γ ATP: [mmol/l]	SD: [\pm]
2001	Koestler [49]			1,7	0,28
2004	Beer [5]			1,9	0,29
2005	Geier [30]	8,83	4,03	2,2	0,36
2006	Weng [92]	6,79	4,50	1,2	0,50
	MW:	7,81	4,27	1,8	

Tabelle 4.3: Vergleich von verschiedenen Veröffentlichungen

4.1.3 Die Qualitätskriterien

In verschiedenen Arbeiten wurden unterschiedliche Qualitätskriterien für die ^{31}P -MRS vorgeschlagen [58], [45]. Für die vorliegende Arbeit wurde die Lokalisation und die Efficiency als Qualitätskriterien für die einzelnen Messungen sowie als Vergleichskriterium verwendet. Es ergaben sich hier für die akquisitionsgewichtete Messung sowohl eine bessere Lokalisation als auch eine größere Ausschöpfung des Signals und damit eine bessere Efficiency. Dies kann durch die neu eingeführte Wichtungsfunktion erklärt werden. Durch diese Funktion gehen Signalanteile aus benachbarten Voxeln, die nicht in dem Untersuchungsvolumen liegen, in deutlich geringerem Maße in die Auswertung ein, als bei der herkömmlichen Messung. Dies erklärt die bessere Lokalisation. So konnte der Wert für die Lokalisation von 9,28 für die Standard-3D-CSI-Messung um 1,8 auf 7,48 für die akquisitionsgewichtete 3D-CSI-Messung gesenkt werden. Dies bedeutet eine Verbesserung der Lokalisation um 19,40 %. Auch die Standardabweichung der Lokalisationswerte ist im untersuchten Kollektiv bei der akquisitionsgewichteten Messung geringer, nominell um 1,27 von 2,92 auf 1,65 (vergl. Tabelle 3.8). Durch eine stärkere Wichtung der Messungen in der k-Raummitte im Vergleich zu den Rändern entsteht auch eine größere Ausschöpfung des MR-Signals an dieser Stelle und somit eine bessere Efficiency. Das akquisitionsgewichtete Verfahren konnte hier die Efficiency von 1,93 auf 2,0 steigern mit einer Verringerung der Standardabweichung um 0,02 von 0,36 auf 0,34 (vergl. Tabelle 3.8).

4.1.4 Das Probandenkollektiv und die statistische Auswertung

Als Probanden wurden gesunde Menschen im Alter von 23 bis 28 Jahre ausgewählt. Es wurde auf eine ausgeglichene Geschlechtsverteilung geachtet (4m, 6w), sodass geschlechtsspezifische Unterschiede ausgeschlossen wurden. Eine Untersuchung hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede in den Ergebnissen wurde deshalb auch auf Grund der geringen Fallzahl nicht durchgeführt. Insgesamt wurden mehr als 20 Probanden mit der neuen Wichtungsfunktion gemessen. Auf Grund technischer und untersuchungsbedingter Limitationen konnten nur bei 10 Probanden die Datensätze bis zur Quantifizierung ausgewertet werden. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eine eindeutige Richtung hinsichtlich einer Verbesserung der ^{31}P -MRS mittels einer akquisitionsgewichteten Messanordnung. Für die statistische Auswertung und graphische Darstellung wurden Blant-Altman-Plots verwendet. Hier zeigte sich auch graphisch der in Abschnitt 3.1.1 beschriebene Zusammenhang zwischen der Höhe des PCr-Wertes und der Art der Kontamination. Diese graphische Analyse der Werteverteilung mit einem Zusammenhang zur Art der Kontamination ist bei den Graphen der übrigen Metaboliten nicht möglich. Hier zeigte sich keine klare Aufteilung der Metabolitenkonzentrationen in den verschiedenen Konzentrationsbereichen. Dies kann wiederum auf die geringer Gesamtkonzentration und damit auf das geringere Signal dieser Metaboliten zurückgeführt werden. Alle Werte der untersuchten Metaboliten lagen jedoch innerhalb der vorher festgelegten Grenzen von zwei Standardabweichungen.

4.2 Verringerung der Kontamination mittels CORRECT-SLIM

CORRECT-SLIM zeigte sich als stabiles Auswertungsverfahren für die SLOOP-Datensätze und ergab im Mittel eine Konzentrationsverringering für Phosphorkreatin von 9,84 mmol/l auf 6,79 mmol/l und für γ ATP von 5,22 mmol/l auf 4,52 mmol/l. Die größere Verringerung von Phosphorkreatin gegenüber γ ATP steht in guter Übereinstimmung mit den physiologisch zu erwartenden Konzentrationen und Metabolitenverteilung in der Brustwand, welche viel PCr enthält und deshalb eine stärkere Kontamination des Signals durch Phosphorkreatin vermuten ließ. Auch bei den PCr zu ATP-Verhältnissen konnten wir im Durchschnitt eine Verringerung der Konzentrationen von 1,99 mmol/l auf 1,22 mmol/l finden. So liegt mit CORRECT-SLIM ein neuer Algorithmus vor, welcher vollautomatisiert eine Reduktion der Kontamination von spektroskopischen Daten ermöglicht. Der CORRECT-SLIM-Algorithmus wurde bisher lediglich an 8 Probanden erfolgreich durchgeführt. Bei allen Probanden lag die gleiche Wichtungsfunktion zur Aufnahme der akquisitionsgewichteten 3D-CSI-Datensätze zugrunde. Hier ist eine Evaluierung der Ergebnisse an einem größeren Probandenkollektiv zur Bestätigung der gefundenen Ergebnisse wünschenswert. Nach Etablierung von Normwerten für die Kontaminationsreduktion ist es dann denkbar, in einem pathologisch veränderten Herzmuskel mittels des CORRECT-SLIM-Algorithmus genauerer Ergebnisse zu erzielen [93], [94].

In der vorliegenden Arbeit wurde lediglich eine Kontamination der Spektren des linksventrikulären Myokards durch Signalanteile aus der Brustwandmuskulatur berücksichtigt. Sicherlich findet auch eine weitere Kontamination der Spektren durch andere, an das Herzen angrenzende Organsysteme statt. Eine Anwendung des CORRECT-SLIM-Algorithmus zur Reduktion auch dieser Kontaminationsanteile ist bei ausreichend starkem Signalbeitrag aus diesen Kompartimenten möglich. Ein Nachteil des CORRECT-SLIM-Algorithmus ist die erhebliche Verlängerung der ohnehin schon langen Nachbearbeitungszeit von ^{31}P -MR-Spektren. Beim Durchlaufen des Algorithmus wurden in der vorliegenden Arbeit iterativ 5 Durchläufe durchgeführt. Dabei zeigte sich die größte Veränderung in den Metabolitenkonzentrationen bereits beim ersten Durchlauf durch CORRECT-SLIM. Möglicherweise lässt sich bereits mit 1-3 Zyklen ein robustes Ergebnis mit einer deutlichen Zeitersparnis erzielen. Eine Anwendung des Algorithmus im klinischen Alltag ist derzeit jedoch noch nicht möglich.

Prinzipiell ist es denkbar, den CORRECT-SLIM-Algorithmus auch auf andere Bereiche der Spektroskopie wie quantitative Untersuchungen des Leberstoffwechsels, anzuwenden. Man erhalte damit genauerer spektroskopische Daten von einem bestimmten Untersuchungsvolumen ohne Signalbeitrag aus benachbarten Volumenanteilen.

4.3 Die ^{31}P -MRS am rechten Ventrikel

Das Anwendungsbeispiel von akquisitionsgewichteter ^{31}P -MRS am rechten Ventrikel bei pulmonalerarterieller Hypertonie zeigt die sehr gute Aussagekraft der MRS auch am rechten Ventrikel. Damit eröffnet sich die Möglichkeit eines nichtinvasiven Monitoring nicht nur der funktionalen sondern auch der metabolischen Erholung des rechten Ventrikels während einer vasodilatatorischer Therapie einer chronisch pulmonalen Hypertonie. Mit Hilfe dieses biophysikalischen Werkzeugs wird es in der Zukunft möglich sein, nicht nur den Energiemetabolismus des rechten Ventrikels in verschiedenen Krankheitsstadien sondern auch dessen relative Veränderungen unter therapeutischen Maßnahmen zu quantifizieren [84]. Trotzdem stellt die dünne Myokardkontur auf den zur Segmentation zur Verfügung stehenden MR-Bilder eine gewisse Limitation der MRS am rechten Ventrikel dar. Hier ist nicht immer ein ausreichend großes Untersuchungsvolumen mit einem gut detektierbaren Signal für die sinnvolle Anwendung der ^{31}P -MRS gegeben. Hinzu kommt noch die geringe Eindringtiefe der üblicherweise verwendeten Herz-Leber-Spulensysteme. Dies kann bei dem im Vergleich zum linken Ventrikel meist weiter intrathorakal und brustwandferner gelegenen rechten Ventrikel zu signifikanten Sensitivitätsverlusten bei der Anwendung der ^{31}P -MRS führen. Weiterentwicklung zu noch empfindlicheren Spulensystemen und optimierter Spulengeometrie sowie stärkere Ganzkörpertomographen mit 3-7 Tesla können hier in Zukunft tiefere Einblicke in den kardialen Energiemetabolismus des rechten Ventrikels ermöglichen.

4.4 ^{31}P -MRS unter Verwendung räumlicher Sättigungspulse

Es war möglich die Hochenergie-Metabolite PCr und ATP des linksventrikulären Myokards in Kurzachsenorientierung zu bestimmen. Die räumliche Verteilung der Metaboliten konnte mittels der Software, die bereits im Tomographen integriert war, innerhalb von 5 Minuten bestimmt werden. Die PCr-Verteilung war als Ring klar sichtbar, welches sehr gut zum Myokard in der Kurzachse passte. Die PCr-Verteilung war allerdings nicht homogen über das gesamte Myokard darzustellen. Dies kann auf Feldinhomogenitäten der Sende- und Empfangsspule zurückgeführt werden. Daraus ergibt sich eine höhere Signalintensität der gemessenen Metaboliten in unmittelbarer Nähe zu den Spulen. Dies kommt in Abbildung 3.20, welche das Metaboliten-Bild eines gesunden Probanden zeigt, deutlich zur Darstellung [30]. Im Gegensatz zur Messung des PCr-Signals war die Untersuchung der ATP-Metaboliten schwieriger. Ein Grund dafür ist die Kontamination des Signals durch an das Myokard angrenzende Voxel mit ATP aus dem Blut. Dies geschieht mit Voxeln, die bereits selbst Blut enthalten oder durch Signal aus angrenzenden Voxeln, welche Blut enthalten, kontaminiert werden. Die Form des Myokards konnte nicht durch Messung der γ -ATP-Verteilung als vollständiger Ring, wie es für die PCr-Verteilung möglich war, dargestellt werden. Anhand des bekannten Metabolitenverhältnisses von ATP zu DPG kann die Menge des ATP aus dem Blutpool, welches sich auf das ^{31}P -Spektrum des Myokards addiert, berechnet werden [40]. Eine weitere Erklärung ist die geringere Konzentration der ATP-Metaboliten mit einem insgesamt etwas schwächeren Resonanzpeak und deren komplexere spektrale Auflösung.

4.4.1 Verbesserung im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren

Die chemische Verschiebung des ATP verursacht auch einen räumlichen Shift der Sättigungspulse. Im Falle des γ -ATPs beträgt dieser nur 4% der Schichtdicke der Sättigungspulse und beeinflusst deshalb das Messergebnis nicht signifikant.

Trotzdem ist es offensichtlich, dass die Metabolitenbilder für PCr verlässlichere Informationen bezüglich der Erfassung von infarzierten Bereichen liefern, da von diesem Metaboliten innerhalb des Myokards eine deutlich höhere Konzentration und somit ein besseres SNR-Verhältnis vorliegt. Den nächsten Schritt in der ^{31}P -MRS mit Vorsättigungspulsen stellt die Quantifizierung der energiereichen Phosphatverbindungen mittels SLOOP dar. Hier wäre ein Vergleich zu den Ergebnissen aus der CORRECT-SLIM-Studie zur Erfassung einer Kontaminationsreduktion bei der Anwendung mit Vorsättigungspulsen sinnvoll. Ein additiver Effekt beider Verfahren ist hier durchaus denkbar.

Die Patientenstudie zeigte ein offensichtlich reduziertes PCr-Signal im anterior-septalen Myokard, was deutlich mit den Befunden aus der LE-Messung übereinstimmte. Dies legt eine starke Reduktion dieser Metaboliten in dem infarzierten Areal nahe. Folgestudien an Patienten mit verschiedenen Herzerkrankungen (wie z.B. die dilatative Kardiomyopathie oder hypertrophe

Kardiomyopathie) werden zeigen, ob die hier neu vorgestellte Methode auch im erkrankten, nichtischämischen Herzmuskel diagnostische Aussagekraft besitzt.

4.4.2 Verbesserung der Feldinhomogenitäten

Die Anwendung der ^{31}P -MRS mittels räumlicher Sättigungspulsen wird verfälscht durch eine inhomogene Verteilung des Magnetfeldes der Empfangsspule (siehe Abschnitt 3.5.1). Eine im Rahmen der Nachbearbeitung durchgeführte B1-Feld Korrektur zeigte hier bei allen untersuchten Probanden eine homogenere PCr sowie ATP-Verteilung in den Metabolitenbildern des Herzens. Somit konnte eine Verfälschung der PCr-Verteilung durch Feldinhomogenitäten in der Empfangsspule minimiert werden. Sicher ist eine solche B1-Feldkorrektur auch bei der Anwendung dieser Aufnahmetechnik auf den SLOOP-Algorithmus sinnvoll[29].

5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Kontaminationsverringering der ^{31}P -MRS des menschlichen Herzens

Die vorliegende Doktorarbeit hat sich mit einer Verbesserung und Vereinfachung der Absolutquantifizierung kardialer Energiemetaboliten mittels der ^{31}P -MRS befasst. Im Einzelnen waren dies eine genauere Beurteilung der Konzentrationen von PCr und ATP im gesunden Myokard durch Verbesserung der Effizienz und Sensitivität der ^{31}P -MRS. Es gelang, einen 3D-CSI-Datensatz des linken Ventrikels auf den akquisitionsgewichteten SLOOP-Algorithmus anzuwenden. Die erhaltenen Metabolitenkonzentrationen waren in guter Übereinstimmung mit Werten aus einem Standard-3D-CSI-Datensatz bei geringerer Standardabweichung. Dies bestätigt die Annahme, dass diese Aufnahmetechnik die metabolische Situation am linken Ventrikel besser erfassen kann als das Standardverfahren.

Die beiden Qualitätskriterien Lokalisation und Efficiency waren bei der akquisitionsgewichteten Messung besser als bei der Standardmessung und die visuelle Darstellung der Spektren zeigt eine Verringerung der Blutkontamination. Die Kontamination der spektroskopischen Daten aus dem Myokard durch Signalanteile aus der Brustmuskulatur konnte mittels eines neu eingebrachten Algorithmus (CORRECT-SLIM) signifikant gesenkt werden. So war es möglich, die Konzentration von PCr und ATP im linksventrikulären Myokard exakter zu bestimmen und die SLOOP-Eigenschaften für die Auswertung am linksventrikulären Myokard zu optimieren. Die weiterführende klinische Anwendung der akquisitionsgewichteten ^{31}P -MRS mit den hier vorgestellten Verfahren zur Reduktion der Kontamination zeigt die attraktive Möglichkeit eines nichtinvasiven, in vivo durchführbaren biophysikalischen Monitorings des kardialen Energiemetabolismus am gesunden wie erkrankten Herzmuskel vor, während und nach therapeutischen Maßnahmen.

5.2 Metabolische Bildgebung

Eine der wesentlichen Limitationen für die Anwendung der ^{31}P -MRS im klinischen Alltag stellt nach wie vor neben der geringen Sensitivität und Spezifität die teilweise mehr als 12h dauernde lange Nachbearbeitungszeit dar. Mit der Methode der „Sättigungs-Spektroskopie“ konnte ein alternatives Verfahren vorgestellt werden, welches den Nachteil der langen Nachbearbeitungszeit der bisherigen Quantifizierung eliminiert und direkt am MR-Tomographen spektroskopische Daten liefert. Die Anwendung von räumlichen Sättigungspulsen erlaubt eine visuelle Repräsentation der myokardialen ^{31}P -Metaboliten und die Erfassung eines reduzierten Gehalts an Hochenergie-Metaboliten innerhalb eines infarzierten Myokards. Hier zeigte sich bei ersten Patientenuntersuchungen eine gute Übereinstimmung mit der Late Enhancement Technik [31]. Die Unterdrückung von Signalbeiträgen aus angrenzendem Gewebe erleichtert den Rekonstruktionsprozess und verringert die Zeit vom Aufnehmen der Daten bis zum metabolischen Bild. Die vorgestellte Technik erlaubt noch nicht eine quantitative Bestimmung der kardialen Metaboliten. Dies erfordert ein gewisses Vorwissen über die Verteilung der Sendee- und Empfangsspule und zusätzlich die Kalibrierung einer Referenz, wie sie bei der SLOOP-Methode verwendet wird. Eine andere Möglichkeit wäre die Verwendung von verschmälerten Radiofrequenzpulsen, um die B1-Feld-Inhomogenitäten zu reduzieren. Durch Weiterentwicklung dieser Technik könnte es möglich werden, im Akutstadium eines Herzinfarktes direkt nichtinvasiv die metabolischen Veränderung im Herzmuskel zu erfassen. Zur Evaluierung dieser neuen Methode steht als nächster Schritt die Quantifizierung der energiereichen Phosphatverbindungen mittels SLOOP und CORRECT-SLIM innerhalb der Datensätze, welche mit räumlichen Sättigungspulsen aufgenommen wurden, an. Darüber hinaus wird die Evaluierung dieser Methode an einem größeren Probanden- und Patientenkollektiv zur genaueren Beurteilung ihrer klinischen Bedeutung und Praktikabilität führen und es ermöglichen auch im klinischen Alltag Aussagen über den aktuellen Energiemetabolismus einzelner Myokardareale zu liefern.

5.3 Vitalitätsdiagnostik am menschlichen Herzen

Zur Vitalitätsdiagnostik und insbesondere der differenzierten Untersuchung von Infarktarealen werden verschiedene diagnostische Verfahren im klinischen Alltag angewendet. Neben der SPECT und PET-Bildgebung hat hier in den letzten Jahren die MRT und MRS an diagnostischer Aussagekraft hinzugewonnen. Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse zeigen das hohe Potential der klinischen MRS, insbesondere der spektroskopischen Bildgebung unter Berücksichtigung der baldigen Verfügbarkeit sogenannter in der klinischen Routine anwendbarer Hochfeldganzkörper-MR Geräte mit Feldstärken von 3 - 7 Tesla. Mit einer solchen Steigerung der Feldstärke wird es auch zu einem signifikanten Signalanstieg bei der Anwendung der ^{31}P -MRS kommen. Mit den hier dargestellten Verbesserungsmöglichkeiten der Effizienz der MRS müsste es in Zukunft möglich sein, mittels der ^{31}P -MRS Informationen über den Energiemetabolismus von einzelnen Infarktarealen sowohl des linken als auch des rechten Ventrikels zu erhalten. Damit wäre ohne Strahlenbelastung oder invasive Maßnahmen eine diagnostische Aussage bezüglich der prognostischen Relevanz solcher Areale bei einer Revaskularisierung möglich. Nach erfolgter Revaskularisierung kann dann neben der Funktionsanalyse durch die MRT die metabolische Erholung dieser Areale ebenfalls über die ^{31}P -MRS detektiert werden [8].

Tabellenverzeichnis

1.1	Verschiedene Kerne und ihre magnetischen Eigenschaften	5
1.2	Die Lokalisation und Bedeutung der einzelnen Metaboliten	19
2.1	Einstellungswerte Standard-CSI	39
2.2	Einstellungswerte AW-CSI	39
2.3	Die 12 Kompartimente und ihre anatomische Zuordnung	41
2.4	Priorknowledge für die Fitroutine mit AMARES	43
2.5	Entitäten der Pulmonalen Hypertonie	46
2.6	Das Probandenkollektiv Standard vs AW	48
2.7	Das Probandenkollektiv für CORRECT-SLIM	49
2.8	Probanden und Patienten	50
3.1	Differenzen für PCr Standard vs AW	52
3.2	Differenzen für γ ATP Standard vs AW	55
3.3	Differenzen für PCr zu γ ATP Standard vs AW	56
3.4	Differenzen für β ATP Standard vs AW	57
3.5	Differenzen für PCr zu β ATP Standard vs AW	59
3.6	Differenzen für m-ATP Standard vs AW	60
3.7	Differenzen für PCr zu m-ATP Standard vs AW	61
3.8	Qualitätskriterien für Standard und AW	64
3.9	Wilcoxontest für Standard vs AW	65
3.10	Verlauf der Kontaminationswerte SLOOP-SLIM(1-5)	69
3.11	Konzentrationsverlauf für PCr SLOOP-SLIM(1-5)	71
3.12	Konzentrationsverlauf für γ ATP SLOOP-SLIM(1-5)	72
3.13	Konzentrationsverlauf für PCr zu γ ATP SLOOP-SLIM(1-5)	73
3.14	Funktionswerte des rechten Ventrikels im Verlauf	75
3.15	Konzentrationen des rechten Ventrikels	76
3.16	Herzfunktionswerte der Patienten	81
3.17	Wandbewegungsstörung und Late Enhancement	81
4.1	Zusammenfassung der Werte für konventionelle 3D-CSI- ³¹ P-MRS	86
4.2	Zusammenfassung der Werte für akquisitionsgewichtete 3D-CSI- ³¹ P-MRS	86
4.3	Vergleich von verschiedenen Veröffentlichungen	87
6.1	Metaboliten und die verwendeten T1-Zeiten in [ms]	107
6.2	Technische Werte akquisitionsgewichteter 3D-CSI- ³¹ P-MRS	107
6.3	Technische Werte Norm-3D-CSI- ³¹ P-MRS	108

Abbildungsverzeichnis

1.1	Der Drehimpuls (links) und das Magnetmoment (rechts) modifiziert nach [90]	4
1.2	Doppelpräzessionskegel für Kerne mit $l = 1/2$, modifiziert nach [86]	5
1.3	Grundzustand (links) und angeregter Zustand (rechts), modifiziert nach [90]	6
1.4	Visualisierung der Spulenposition zu den 3 Raumrichtungen	7
1.5	T1-Relaxation, modifiziert nach [90]	8
1.6	T2-Relaxation, modifiziert nach [90]	9
1.7	Überführung des FID in die Zeit- und Frequenzdomäne	10
1.8	^{31}P -Spektrum eines gesunden, menschlichen Herzens	15
1.9	Kompartimentmodell, modifiziert nach [26]	16
1.10	Übersicht über die Stoffwechselwege der energiereichen Phosphatverbindungen, modifiziert nach [35]	19
2.1	Darstellung der SRF	25
2.2	Gewichtete und ungewichtete CSI-Funktion	26
2.3	Vergleich von AW CSI und Hanning-Funktion	27
2.4	SRF bei Standard-3D-CSI (links) und akquisitionsgewichteter 3D-CSI (rechts)	28
2.5	Visualisierung von Lokalisation (links) und Efficiency (rechts)	29
2.6	Kurzachsenschnitt und korrespondierendes Segmentationsbild	31
2.7	PSF für linksventrikuläre Myokard (links) und Brustwand (rechts)	31
2.8	PSF für die Annäherung der Kontamination aus der Brustwand (links) und nach CORRECT-SLIM (rechts)	32
2.9	Selektive Suppression von ^{31}P -Signal aus Sättigerregionen, modifiziert nach [90]	34
2.10	Sequenz mit räumlichen Sättigungspulsen	35
2.11	Darstellung der Positionierung der Sättigungsblocks (grau schraffiert)	35
2.12	Geometrie der Doppelresonanz-Quadratur-Spule	37
2.13	Schnittbildführung zur Bestimmung der Spulenposition	38
2.14	Schnittbildführung bei einer 3D-CSI	39
2.15	^1H -Bild und dazugehöriges Segmentationsbild	41
2.16	Beispiel für die Anpassung der Amplitudenwerte	42
2.17	17-Segmentmodell des Herzens, modifiziert nach [68]	45
3.1	Visualisierung der Tabelle 3.1	53
3.2	Visualisierung der Tabelle 3.2	55
3.3	Visualisierung der Tabelle 3.3	56
3.4	Visualisierung der Tabelle 3.4	58
3.5	Visualisierung der Tabelle 3.5	59
3.6	Visualisierung der Tabelle 3.6	61

3.7	Visualisierung der Tabelle 3.7	62
3.8	Spektrum Standard-CSI und AW-CSI (Proband Nr. 4)	63
3.9	Verbesserung des Lokalisationskriteriums durch Akquisitionsgewichtung	66
3.10	Verbesserung der Efficiency durch Akquisitionsgewichtung	67
3.11	SLOOP-Spektrum und Spektrum nach CORRECT-SLIM	68
3.12	Visualisierung von Tabelle 3.10	70
3.13	Visualisierung der Tabelle 3.11	71
3.14	Visualisierung der Tabelle 3.12	72
3.15	Visualisierung der Tabelle 3.13	73
3.16	Diastole und Systole vor Therapie	74
3.17	Diastole und Systole nach 6 Monate Therapie	75
3.18	Darstellung des rechtsventrikulären Myokardsegments vor Therapie	76
3.19	Darstellung des rechtsventrikulären Myokardsegments nach Therapie	77
3.20	PCr-Map eines gesunden Probanden	78
3.21	Spektrum nach Messung mit Vorsättigungspulsen	79
3.22	PCr-Map eines gesunden Probanden ohne Sättiger	80
3.23	PCr-Map eines gesunden Probanden mit Sättiger	80
3.24	PCr-Map und LE-Bild eines Patienten mit Vorderwandinfarkt (mittventrikulär)	82
3.25	PCr-Map und LE-Bild, Patient mit Vorderwandinfarkt(Herzspitze)	82
3.26	Kurzachsenschnitt (links) und korrespondierende B ₁ -Karte (rechts)	83
3.27	PCr-Map ohne (links) und mit B ₁ -Korrektur (rechts)	83
6.1	Flussdiagramm der SLOOP-Vorbereitung	109
6.2	Darstellung der Segmentationsmaske	110
6.3	Darstellung aller segmentierter Schichten	111
6.4	Darstellung der Rekonstruktion des linken Ventrikels	112
6.5	Anpassung des Flipwinkels	113
6.6	Darstellung der Peakstartwerte	114
6.7	Eingabemaske für Priorknowledge	114
6.8	Ergebnisblatt in AMARES	115
6.9	Darstellung des ASCII-Codes des Spektrums	116
6.10	Test auf korrekte k -Raum-Punkt-Abtastung	117
6.11	Test auf korrekte k -Raum-Punkt-Abtastung	117
6.12	Eingabemaske für Wandbewegungsstörung und LE	118

Literaturverzeichnis

- [1] ABRAGMAN, A.: Principles of nuclear magnetism. In: *Clarendon Press Oxford* (1961)
- [2] ARNOLD, J.T. ; DHARMATTI, S.S. ; PACKARD, M. E.: Chemical effects on nuclear induction signals from organic compounds. In: *J. chem. Phys.* 19 (1951), S. 507
- [3] AUFFERMANN, W. ; CHEW, W.M. ; WOLFE, C.L. ; TAVARES, N.J. ; PARMLEY, W.W. ; SEMELKA, R.C. ; DONNELLY, T. ; CHATTERJEE, K. ; HIGGINS, C.B.: Normal and diffusely abnormal myocardium in humans: Functional and metabolic characterization with ³¹P-MR spectroscopy and cine MR imaging. In: *Radiology* 179 (1991), S. 253–259
- [4] BASHORE, T.M. ; MAGORIEN, D. J. ; LETTERIO, J. ; SCHAFFER, P. ; UNVERFERTH, D. V.: Histologic and biochemical correlates of left ventricular chamber dynamics in man. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 9 (1987), S. 734–742
- [5] BEER, M.: Cardiac spectroscopy: Techniques, indications and clinical results. In: *Eur Radiol* 14 (2004), S. 1034–1047
- [6] BEER, M. ; HAHN, D. ; NEUBAUER, S.: Human cardiac MR spectroscopy—clinical methods and applications. In: *MAGMA* 6 (1998), Nr. 2-3, S. 113–5.
- [7] BEER, M. ; LANDSCHÜTZ, W. ; MEININGER, M. ; SEYFARTH, T. ; VIEHRIG, M. ; SANDSTEDDE, J. ; PABST, T. ; KENN, W. ; HORN, M. ; HARRE, K. ; KIENLIN, M. von ; NEUBAUER, S. ; HAHN, D.: The quantification of energy-rich phosphates in healthy and damaged heart muscle by SLOOP ³¹P-MR spectroscopy. Spatial localization with optimal pointspread function. In: *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 171 (1999), Nr. 1, S. 65–8.
- [8] BEER, M. ; MACHANN, W. ; SANDSTEDDE, J. ; BUCHNER, S. ; LIPKE, C. ; KÖSTLER, H. ; LORENZ, R. ; HARRE, K. ; SPINDLER, M. ; HAHN, D.: 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 ³¹P-MR-spectroscopy and MRI study. In: *Eur. Radiol.* 17 (2007), S. 1275–1283
- [9] BEER, M. ; PABST, T. ; SANDSTEDDE, J. ; GRÜNERT, J. ; HORN, M. ; LÖFFLER, R. ; KENN, W. ; KIENLIN, M. von ; NEUBAUER, S. ; D., Hahn: Cardiac ³¹P-MR-Spectroscopy using a double oblique 3D-CSI-technique. In: *MAGMA* 5 II (1997), S. 143
- [10] BEER, M. ; PABST, T. ; SEYFARTH, T. ; VIEHRIG, M. ; SANDSTEDDE, J. ; KENN, W. ; HORN, M. ; BERTSCH, G. ; LANDSCHÜTZ, W. ; MEININGER, M. ; KIENLIN, M. von ; NEUBAUER, S. ; HAHN, D.: Bestimmung der NOE-Korrekturfaktoren für die ³¹P-Spektroskopie des Herzens. In: *Proceedings of the 79th Deutscher Röntgenkongress, 1998b*

- [11] BEER, M. ; SANDSTEDE, J. ; WEILBACH, F. ; SPINDLER, M. ; BUCHNER, S. ; KRUG, A. ; KÖSTLER, H. ; PABST, T. ; KENN, W. ; LANDSCHUTZ, W. ; KIENLIN, M. von ; TOYKA, K. V. ; ERTL, G. ; GOLD, R. ; HAHN, D.: Cardiac metabolism and function in patients with multiple sclerosis: a combined ³¹P-MR-spectroscopy and MRI study. In: *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 173 (2001), Nr. 5, S. 399–404.
- [12] BEER, M. ; SCHNEIDER, C. ; KÖSTLER, H. ; BUCHNER, S. ; SANDSTEDE, J. ; TOYKA, K. V. ; HAHN, D.: Quantitative analysis of energy metabolism in human muscle using SLOOP ³¹P-MR-spectroscopy. In: *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 174 (2002), Nr. 5, S. 573–8.
- [13] BEER, M. ; VIEHRIG, M. ; SEYFARTH, T. ; SANDSTEDE, J. ; LIPKE, C. ; PABST, T. ; KENN, W. ; HARRE, K. ; HORN, M. ; LANDSCHÜTZ, W. ; KIENLIN, M. von ; NEUBAUER, S. ; HAHN, D.: Cardiac energy metabolism in heart valve diseases with ³¹P MR spectroscopy. In: *Radiologe* 40 (2000), Nr. 2, S. 162–7.
- [14] BEYERBACHT, H.P. ; VLIEGEN, H.W. ; LAMB, H.J. ; DOORNBOS, J. ; ROOS, A. de ; LAARSE, A. van d. ; WALL, E.E. van d.: Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the human heart: Current status and clinical implications. In: *Eur Heart J* 17 (1996), Nr. 8, S. 1158–1166.
- [15] BLAND, J. M. ; ALTMAN, D. G.: Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. In: *Lancet* 346 (1995), S. 1085–87
- [16] BLAND, J.M. ; ALTMAN, D.G.: Statistical Methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. In: *Lancet* x (1986), S. 307–310
- [17] BLOCH, F. ; HANSEN, W. ; PACCHARD, M.: Nuclear induction. In: *Physics Review* 69 (1946), S. 127
- [18] BOOGAART, A. van d. ; HECKE, P. van ; HUFFEL, S. van ; GRAVERON-DEMILLY, D. ; ORMONDT, D. van ; BEER, R. de: MRUI: A graphical user interface for accurate routine MRS data analysis. In: *In: Proc., ESMRMB, 13th Annual Meeting* 1 (1996), S. 318
- [19] BOTTOMLEY, P. A.: MR-spectroscopy of the human heart: The status and the challenges. In: *Radiology* 191 (1994), Nr. 3, S. 593–612.
- [20] BOTTOMLEY, P. A. ; HARDY, C. J.: Proton Overhauser enhancements in human cardiac phosphorus NMR spectroscopy at 1.5 T. In: *Magn Reson Med* 24 (1992), Nr. 2, S. 384–90.
- [21] BOTTOMLEY, P. A. ; HARDY, C. J. ; ROEMER, P. B.: Phosphate metabolite imaging and concentration measurements in human heart by nuclear magnetic resonance. In: *Magn Reson Med* 14 (1990), Nr. 3, S. 425–434
- [22] BRAUNWALD: *A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 4th Edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992
- [23] BROWN, T. R. ; KINCAID, B. M. ; UGURBIL, K.: NMR chemical shift imaging in three dimensions. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 79 (1982), Nr. 11, S. 3523–6.

- [24] CHATHAM, J. C. ; COUSINS, J. P. ; GLICKSON, J. D.: The relationship between cardiac function and metabolism in acute adriamycin-treated perfused rat hearts studied by ^{31}P and ^{13}C NMR spectroscopy. In: *J Mol Cell Cardiol* 22 (1990), Nr. 10, S. 1187–97.
- [25] CLARKE, K. ; O'CONNOR, A.J. ; WILLIS, R. J.: Temporal relation between energy metabolism and myocardial function during ischemia and reperfusion. In: *Am J. Physiol.* 253 (1987), S. 412–421
- [26] DOS SANTOS, P. ; ALIEV, M. K. ; DIOLEZ, P. ; DUCLOS, F. ; BESSE, P. ; BONORON-ADELE, S. ; SIKK, P. ; CANIONI, P. ; SAKS, V. A.: Metabolic control of contractile performance in isolated perfused rat heart. Analysis of experimental data by reaction: Diffusion mathematical model. In: *J Mol Cell Cardiol* 32 (2000), Nr. 9, S. 1703–34.
- [27] ELLIOTT, M.D. ; KIM, R.J.: Late gadolinium cardiovascular magnetic resonance in the assessment of myocardial viability. In: *Coron Artery Dis.* 16(6) (2005), S. 365–372
- [28] FRAHM, J. ; MERBOLDT, K.D. ; HÄNICKE, W. ; HAASE, A.: Stimulated echo imaging. In: *J. Magn Reson.* 64 (1985), S. 81–93
- [29] GEIER, O. ; BEER, M. ; RUFF, J. ; MACHANN, W. ; HAHN, D. ; SPINDLER, M. ; KÖSTLER, H.: Metabolic imaging of healthy and infarcted myocardium using ^{31}P chemical shift imaging with spatial saturation pulses. In: *ISMRM* (2006)
- [30] GEIER, O. ; KOESTLER, H. ; TOEPPELL, A. ; BEER, M.: Quantification of cardiac metabolites using acquisition weighted SLOOP ^{31}P NMR spectroscopy. In: *ESMRMB* 3 (2005), S. 271
- [31] GEIER, O. M. ; BEER, M. ; RUFF, J. ; HAHN, D. ; KÖSTLER, H.: ^{31}P MR-Spectroscopy of the Human Myocardium Using Spatial Saturation Pulses and a B1-Field correction. In: *ISMRM* 15 (2007), Nr. 2589
- [32] GORDON, R.E. ; ORDIDGE, R.J.: Stimulated echo technique and the spin echo technique. In: *Book of abstracts Society of Magnetic Resonance in Medicine* 1 (1984), S. 272
- [33] HANSCH, A. ; RZANNY, R. ; HEYNE, J.-P. ; LEDER, U. ; REICHENBACH, J.R. ; W.A., Kaiser: Noninvasive measurements of cardiac high-energy phosphate metabolites in dilated cardiomyopathie by using ^{31}P spectroscopic chemical shift imaging. In: *Eur. Radiol.* 15 (2005), S. 319–323
- [34] HARDY, C.J. ; BOTTOMLEY, P. A. ; ROHLING, K. W. ; ROEMER, P.B.: An NMR phased array for human cardiac ^{31}P spectroscopy. In: *Magn. Reson. Med.* 28 (1992), S. 54–64
- [35] HEINDEL, W. ; THIEME-VERLAG (Hrsg.): *Lokalisierte in vivo NMR Spektroskopie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1993
- [36] HENZ, P.: *Dreidimensionale Bildverarbeitung von NMR-Datensätzen.*, Julius-Maximilian-Universität Würzburg, Diplomarbeit, 1994
- [37] HOLZ, M.: Basic physical principles of NMR. In: *Brucker Medical Report* 1 (1983), S. 12–18

- [38] HOPPE, U.C. ; BÖHM, M. ; DIETZ, R. ; HANRATH, P. ; KROEMER, H.K. ; OSTERSPEY, A. ; SCHMALTZ, A.A. ; ERDMANN, E.: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. In: *Z. Kardiol* 94 (2005), S. 488–509
- [39] HORN, M. ; FRANTZ, S. ; REMKES, H. ; LASER, A. ; URBAN, B. ; METTENLEITER, A. ; SCHNACKERZ, K. ; NEUBAUER, S.: Effects of chronic dietary creatine feeding on cardiac energy metabolism and on creatine content in heart, skeletal muscle, brain, liver and kidney. In: *J.Mol.Cell.Cardiol.* 30 (1998), S. 277–284
- [40] HORN, M. ; NEUBAUER, S. ; BOMHARD, M. ; KADGIEN, M. ; SCHNACKERZ, K. ; ERTL, G.: ³¹P-NMR spectroscopy of human blood and serum: Results from volunteers and patients with congestive heart failure, diabetes mellitus and hyperlipidemia. In: *MAGMA* 1 (1999), S. 55–60
- [41] INGWALL, J. S.: Is cardiac failure a consequence of decreased human myocardium. In: *N. Engl. J. Med.* 87, Suppl. VII (1993), S. 58–62
- [42] ISBELL, D C. ; KRAMER, C M.: Magnetic resonance for the assessment of myocardial viability. In: *Curr Opin Cardiol.* 21(5) (2006), S. 469–472
- [43] KIENLIN, M. von: *Empfindlichkeit und Ortsauflösung in der lokalisierten NMR-Spektroskopie*, Universität Würzburg, Habilitation, 1996
- [44] KIENLIN, M. von: Methodological advances in cardiac ³¹P-MR spectroscopy. In: *MAGMA* 11 (2000), Nr. 1-2, S. 36–8.
- [45] KIENLIN, M. von ; MEJIA, R.: Spectral localization with optimal pointspread function. In: *J Magn Reson* 94 (1991), S. 268–287
- [46] KIMMICH, R. ; HOEPFEL, D.: Volume selective multipulse spin-echo spectroscopy. In: *J. Magn. Reson.* 72 (1987), S. 379–384
- [47] KIMMICH, R. ; SCHNUR, G. ; HOEPFEL, D. ; RATZEL, D.: Volume-selective multi-pulse spin-echo spectroscopy and selektive suppression of spectral lines. In: *Phys. Med. Biol.* 32 (1987), Nr. 10, S. 1335–1343
- [48] KISHI, N. ; WATANABE, S. ; MASUDA, Y. ; INAGAKI, Y. ; T., Hashimoto ; IKEHIRA, H. ; Y., Tateno: ³¹P-magnetic resonance spectroscopy in patients with dilated cardiomyopathie or hypertrophic cardiomyopathy. In: *SMRM* 2 (1991), S. 711–719
- [49] KÖSTLER, H. ; BEER, M. ; LANDSCHÜTZ, W. ; BUCHNER, S. ; SANDSTEDTE, J. ; PABST, T. ; KENN, W. ; NEUBAUER, S. ; KIENLIN, M. von ; HAHN, D.: ³¹P-MR spectroscopy of all regions of the human heart at 1.5 T with acquisition-weighted chemical shift imaging. In: *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfah* 173 (2001), Nr. 12, S. 1093–8.
- [50] KÖSTLER, H. ; LANDSCHÜTZ, W. ; KOEPPE, S. ; SEYFARTH, T. ; LIPKE, C. ; SANDSTEDTE, J. ; SPINDLER, M. ; KIENLIN, M. von ; HAHN, D. ; BEER, M.: Age and Gender Dependence of Human Cardiac Phosphorus Metabolites Determined by SLOOP ³¹P MR Spectroscopy. In: *MRIM* 56 (2006), S. 907–911

- [51] LAMB, H.J. ; O., Beyerbacht H. ; P., Doornbos J. B. M. ; WALL E.E. van d. ; LAARSE A. van d. ; ROOS A. de: Metabolic response of normal human myocardium to high-dose atropine-dobutamine stress studied by 31-P-MRS. In: *Circulation* 96 (1997), S. 2969–2977
- [52] LANDSCHÜTZ, W. ; MEININGER, M. ; BEER, M. ; SEYFARTH, T. ; HORN, M. ; PABST, T. ; HAASE, A. ; HAHN, D. ; NEUBAUER, S. ; KIENLIN, M. von: Concentration of human cardiac 31P-metabolites determined by SLOOP 31P-MRS. In: *MAGMA* 6 (1998), Nr. 2-3, S. 155–160
- [53] LAUTERBUR, P. C.: Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. In: *Clin Orthop* 1 (1989), Nr. 244, S. 3–6.
- [54] LÖFFLER, G. ; PETRIDES, P. ; LÖFFLER, G. (Hrsg.): *Biochemie und Pathobiochemie*. 1998. – 959–960 S.
- [55] LÖFFLER, R. ; SAUTER, R. ; KOLEM, H. ; HAASE, A. ; KIENLIN, M. von: Localized spectroscopy from anatomically matched compartments: Improved sensitivity and localization for cardiac 31P MRS in humans. In: *J Magn Reson* 134 (1998), Nr. 2, S. 287–99.
- [56] MANABE, A.: *Multi-Angle Projection Shim (MAPshim) for localized volumes*. 1990. – 696 S.
- [57] MARECI, T. H. ; BROOKER, H. R.: High-Resolution Magnetic Resonance Spectra from a Sensitive Region Defined with Pulsed Field Gradients. In: *J Magn Reson* 57 (1984), Nr. 57, S. 157–163
- [58] MARECI, T. H. ; BROOKER, H. R.: Essential Considerations for Spectral Localization Using Indirect Gradient Encoding of Spatial Information. In: *J Magn Reson* 92 (1991), Nr. 92, S. 229–246
- [59] MAUDSLEY, A.A.: Sensitivity in Fourier Imaging. In: *J. Magn. Reson.* 86 (1986), S. 363–366
- [60] MEININGER, M. ; LANDSCHÜTZ, W. ; BEER, M. ; SEYFARTH, T. ; BERTSCH, G. ; SANDSTEDTE, J. ; PABST, T. ; HORN, M. ; A., Haase ; HAHN, D. ; KIENLIN, M. von ; NEUBAUER, S.: Nichtinvasive Messung der Absolutkonzentrationen der energiereichen Phosphate am gesunden und insuffizienten menschlichen Myokard mit 31P-SLOOP-MRS. In: *Z. Kardiol.* 88 (1999), S. 278
- [61] MEININGER, M. ; LANDSCHÜTZ, W. ; BEER, M. ; SEYFARTH, T. ; HORN, M. ; PABST, T. ; HAASE, A. ; HAHN, D. ; NEUBAUER, S. ; KIENLIN, M. von: Concentrations of human cardiac phosphorus metabolites determined by SLOOP 31P NMR spectroscopy. In: *Magn Reson Med* 41 (1999), Nr. 4, S. 657–663.
- [62] MILLER, S ; HELBER, U ; KRAMER, U ; HAHN, U ; CARR, J ; STAUDER, NI ; HM, Hoffmeister ; CD., Claussen: Subacute myocardial infarction: assessment by STIR T2-weighted MR imaging in comparison to regional function. In: *MAGMA* 13(1) (2001), S. 8–14

- [63] MOON, R. B. ; RICHARDS, J. H.: Determination of intracellular pH by ^{31}P magnetic resonance. In: *J Biol Chem* 248 (1973), Nr. 20, S. 7276–8.
- [64] NEUBAUER, S.: Influence of left ventricular pressures and heart rate on myocardial high-energy phosphate metabolism. In: *Basic Res Cardiol* 93 (1998), Nr. Suppl 1, S. 102–7.
- [65] NEUBAUER, S. ; HORN, M. ; HAHN, D. ; KOCHSIEK, K.T.: Clinical cardiac magnetic resonance spectroscopy- present state and future directions. In: *Mol Cell Biochem* 184 (1998), S. 439–443
- [66] NEUBAUER, S. ; INGWALL, J.S.: Verapamil attenuates ATP depletion during hypoxia. ^{31}P NMR studies of the isolated rat heart. In: *J Mol. Cell. Cardiol.* 21 (1989), S. 1163–1178
- [67] NEUBAUER, S. ; KOCHSIEK, K.: Stufendiagnostik der Herzinsuffizienz. In: *J. Invest Med.* 37 (1996), S. 321–345
- [68] NUCLEAR CARDIOLOGY, American S.: Imaging guidelines for nuclear cardiology. In: *J Nucl. Cardiol.* 6, Part 2. (1999), S. 47–84
- [69] ORDIDGE, R. J. ; CONNELLY, A. ; LOHMANN, J.A.B.: Image selected in vivo spectroscopy (ISIS). A new technique for spatially selective NMR Spectroscopy. In: *J. Magn. Resonance* 66 (1986), S. 283–294
- [70] PATTYNAMA, P. M. T. ; DE ROOS, A. ; WALL, E.E. Van d.: Evaluation of cardiac function with magnetic resonance imaging. In: *Am Heart J.* 128 (1994), S. 595–607
- [71] POHMANN, R. ; KIENLIN, M. von: Accurate phosphorus metabolite images of the human heart by 3D acquisition-weighted CSI. In: *Magn Reson Med* 45 (2001), Nr. 5, S. 817–26.
- [72] PURCELL, E.M. ; TORREY, H.C. ; POUND, R.V.: Resonance absorption by nuclear magnetic moments in solids. In: *Physics Reviews* 69 (1946), S. 37–38
- [73] RABI, II ; MILLMAN, S. ; P., Kusch ; ZACHARIAS, J. R.: The molecular beam resonance method for measuring nuclear magnetic moments. In: *Phys. Rev.* 55 (1939), S. 526–535
- [74] RAJAGOPALAN, B. ; BLACKLEDGE, M.J. ; MCKENNA, W.J. ; BOLAS, N. ; RADDA, G.K.: Measurement of phosphocreatine to ATP ratio in normal and diseased human heart by ^{31}P magnetic resonance spectroscopy using the rotating frame-depth selection technique. In: *Ann. N.Y.Acad. Sci.* 508 (1987), S. 321–332
- [75] RKI: *Häufige Todesursachen. In: Gesundheit in Deutschland: Gesundheitsberichterstattung des Bundes.* Robert Koch-Institut, Berlin, 2006. – Kapitel 1.4.2 S.
- [76] RÖLL, S.: *Segmentieren und Visualisieren dreidimensionaler MR-Bilder am Beispiel eines perfundierten Herzens.*, Universität Würzburg, Diplomarbeit, 1993
- [77] ROOS, A. de ; DOORNBOS, J. ; LUYTEN, P.R. ; OOSTERWAAL, L.J. ; WALL, E.E. van d. ; HOLLANDER, J.A. den: Cardiac metabolism in patients with dilated and hypertrophic cardiomyopathy: Assessment with proton-decoupled ^{31}P -MR spectroscopy. In: *J. Magn. Reson. Imaging* 2 (1992), S. 711–719

- [78] SAKUMA, H. ; TAKEDA, K. ; TAGAMI, T. ; NAKAGAWA, T. ; OKAMOTO, S. ; KONISHI, T. ; NAKANO, T.: 31P-MR spectroscopy in hypertrophic cardiomyopathy: comparison with 201 Tc myocardial perfusion imaging. In: *Am Heart J.* 125 (1993), S. 1323–1328
- [79] SCHAEFER, S. ; MASSIE, B. ; WEINER, M.W.: Magnetic resonance spectroscopy of the heart. In: *Cardiol. Clin.* 7 (1989), S. 697–712
- [80] SCHNEIDER-GOLD, C. ; BEER, M. ; KÖSTLER, H. ; BUCHNER, S. ; SANDSTEDE, J. ; D., Hahn ; TOYKA K. v.: Cardiac and skeletal muscle involvement in myotonic dystrophy type 2 (DM2): a quantitative 31-P-MRS and MRI-Study. In: *Muscle Nerve* 30 (2004), S. 636–644
- [81] SEYFARTH, T.: *Quantitative MR-Spektroskopie des menschlichen Herzens mittels SLOOP: Etablierung des Untersuchungsprotokolls und erste klinische Anwendung*, Universität Würzburg, Doktorarbeit, 2001
- [82] SEYMOR, A.M.: Evaluation of myocardial energy status in vivo by NMR spectroscopy. In: *Basic Res. Cardiol.* 88 (1993), S. 385–395
- [83] SIMONNEAU, G. ; GALIE, N. ; RUBIN, L.J.: Clinical classification of pulmonary hypertension. In: *J Am Coll Cardiol* 43(Suppl 1) (2004), S. 5–12
- [84] SPINDLER, M. ; SCHMIDT, M. ; GEIER, O. ; SANDSTEDE, J. ; HAHN, D. ; ERTL, G. ; BEER, M.: Functional and metabolic recovery of the right ventricle during Bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. In: *J. Cardiovasc. Magn. Res.* 7 (2005), S. 853–854
- [85] STARLING, R.C. ; HAMMER, D.F. ; R.A., Altschuld: Human myocardial ATP content and in vivo contractile function. In: *Mol. Cell. Biochem.* 180 (1998), S. 171–177
- [86] STÄB, D.: *Funktionelle Lungenbildung bei 0,2 T*, Universität Würzburg, Diplomarbeit, 2007
- [87] STEIROPOULOS, P ; G, Trakada ; D., Bouros: Current pharmacological treatment of pulmonary arterial hypertension. In: *Curr. Clin.Pharmacol.* 3(1) (2008), S. 9–11
- [88] TANAKA, YO ; OHTSUKA, S ; SHINDO, M ; KATSUMATA, Y ; OYAKE, Y ; MINAMI, M.: Efficacy of spectral presaturation of inversion recovery in evaluating delayed myocardial enhancement. In: *Magn Reson Imaging* 23(8) (2005), S. 893–897
- [89] VANHAMME, L. ; BOOGAART, A. van d. ; VAN HUFFEL, S.: Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. In: *J Magn Reson* 129 (1997), Nr. 1, S. 35–43.
- [90] WEISHAUP, D. ; KÖCHLI, V. D. ; MARINCEK, B. ; WEISHAUP, D. (Hrsg.): *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.* 5. 2006, P. 2-8, P. 10-16, P. 53-56.. – 2–8. S.

- [91] WEISS, R. G. ; BOTTOMLEY, P. A. ; HARDY, C. J. ; GERSTENBLITH, G.: Regional myocardial metabolism of high-energy phosphates during isometric exercise in patients with coronary artery disease. In: *N Engl J Med* 323 (1990), Nr. 23, S. 1593–600.
- [92] WENG, A.: *Auswertung von Segmentierungsinformationen bei der NMR-Spektroskopie zur Messung von Stoffwechselkonzentrationen im menschlichen Herzen*. 2005. – Diplomarbeit
- [93] WENG, A. ; BEER, M. ; GEIER, O. ; HAHN, D. ; KÖSTLER, H.: Contamination reduction in the reconstruction of SLIM (CORRECT-SLIM) and its application to quantitative cardiac 31P-CSI. In: *ESMRM* 15 (2007), Nr. 3176, S. 3176
- [94] WENG, A ; GEIER, O. ; BEER, M ; MACHANN, W. ; HAHN, D. ; KÖSTLER, H.: Suppressing chest wall signal in 31P-MR-spectroscopy of the human heart. In: *European Radiology Suppl to VOL 17* 10 (2007), S. 2761:224
- [95] YABE, T. ; MITSUNAMI, K. ; OKADA, M. ; MORIKAWA, S. ; INUBUSHI, T. ; KINOSHITA, M.: Detection of myocardial ischemia by 31P magnetic resonance spectroscopy during handgrip exercise. In: *Circulation* 89 (1994), S. 1709–1716
- [96] YOSHIZAKI, K. ; WATARI, H. ; RADDI, G.K.: Role of phosphocreatine in energy transport in skeletal muscle of bullfrog studied by 31P-NMR. In: *Biochim. Biophys. Acta* 1051 (1990), S. 144–150

6 Anhang

Metabolit:	Herzmuskel:	Leber:	Blut:	Muskel:
PCr	4,37	6,3	3	6,53
γ ATP	2,52	0,4	3	4,32
β ATP	2,3	0,6	3	3,7

Tabelle 6.1: Metaboliten und die verwendeten T1-Zeiten in [ms]

Technische Werte (sns Max, SLoop) für AW						
Proband-Nr.:	SNtot:	SNSloop:	$\frac{1}{noise}$:	SNmeas:	Triggerdelay:[ms]	sens max:
1	222	21,4	7,93	2,03	350	68,1
2	175	21,3	8,73	1,68	380	57,1
3	223	23,1	14,8	5,76	400	73,5
4	199	22,4	17,7	0,16	500	67,5
5	213	21,2	14,1	1,52	500	73,6
6	233	21,5	9,92	3,46	400	81,9
7	186	23,1	9,47	0,86	445	57
8	147	23,8	4,82	2,87	350	44,5
9	253	23,3	5,51	0,93	300	78,3
10	152	19,7	9,32	2,08	500	63
MW:	200,3	22,08	10,23	2,14	412,5	66,45
SD:	$\pm 34,98$	$\pm 1,27$	$\pm 4,11$	$\pm 1,59$	$\pm 71,38$	$\pm 11,32$

Tabelle 6.2: Technische Werte akquisitionsgewichteter 3D-CSI-³¹P-MRS

Technische Werte (sns Max, SLoop) für NORM						
Proband-Nr.:	SNtot:	SNSloop:	$\frac{1}{noise}$:	SNmeas:	Triggerdelay:[ms]	sens max:
1	209	20	7,47	2,49	350	65,4
2	157	20,5	1,85	5,12	380	57,3
3	221	22,9	14,7	3,43	400	72,3
4	199	22,1	17,7	8,58	500	67,9
5	213	21,2	14,1	1,52	500	73,6
6	206	21	8,79	4,83	400	80,9
7	186	22,6	9,47	1,86	445	67,2
8	139	22,9	4,55	3,24	350	44,4
9	255	22,8	5,56	1,47	300	78,6
10	145	18,4	8,9	4,03	450	61,7
MW:	193	21,44	9,91	3,66	409,52	66,93
SD:	±36,6	±1,5	±4,24	±2,16	±	±10,73

Tabelle 6.3: Technische Werte Norm-3D-CSI-³¹P-MRS

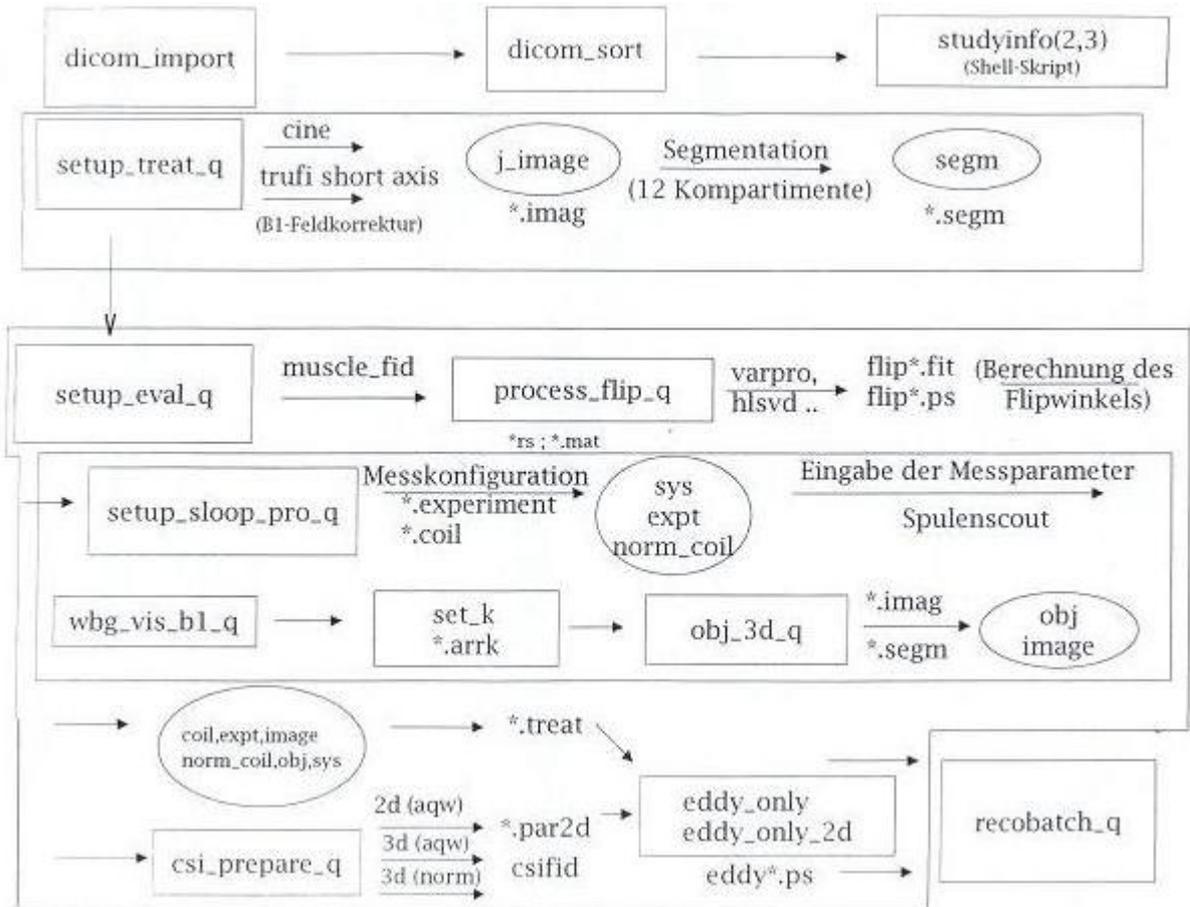


Abbildung 6.1: Flussdiagramm der SLOOP-Vorbereitung

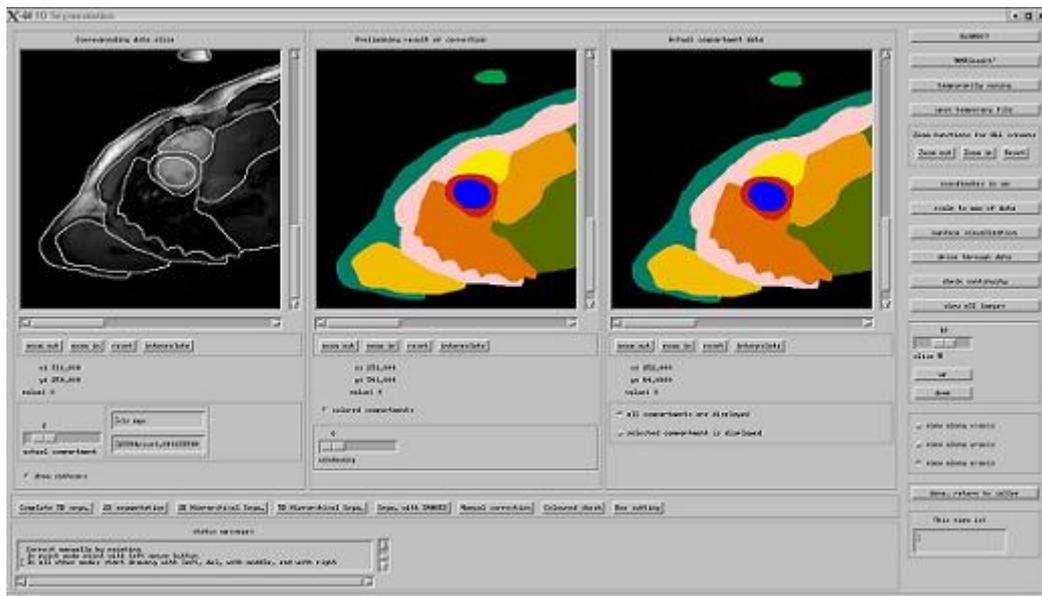


Abbildung 6.2: Darstellung der Segmentationsmaske

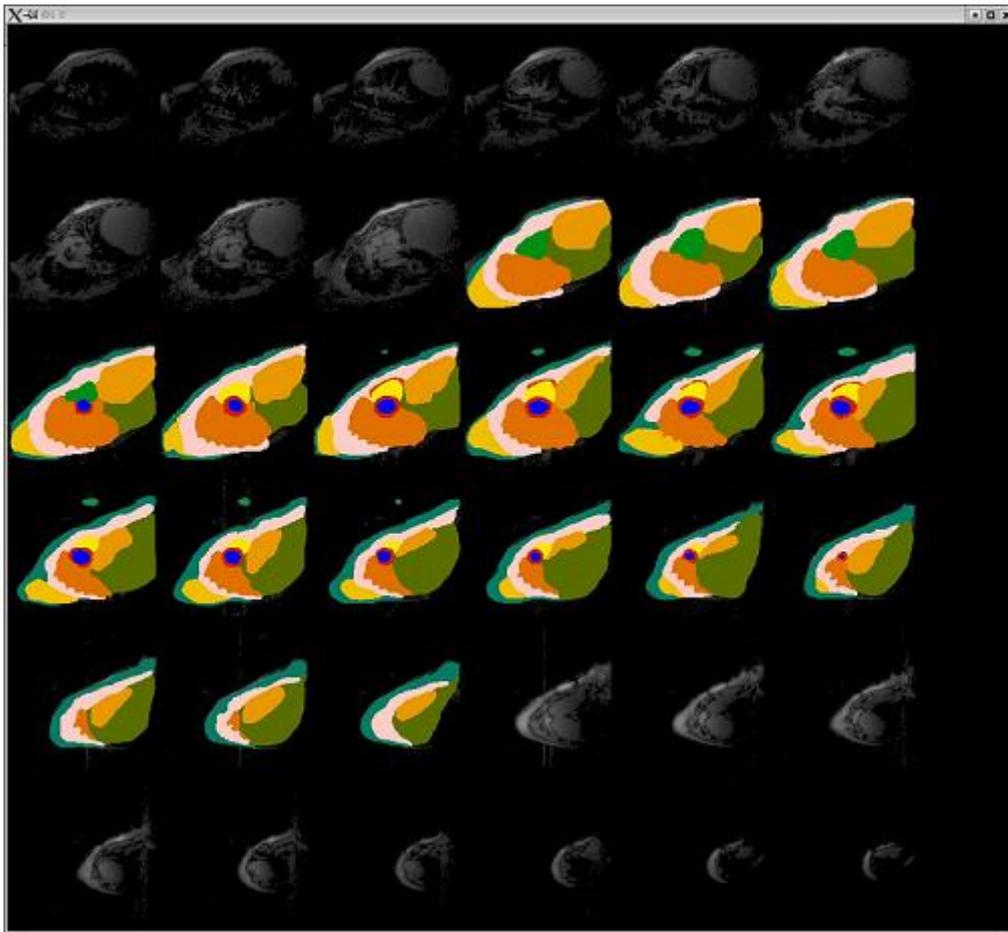


Abbildung 6.3: Darstellung aller segmentierter Schichten

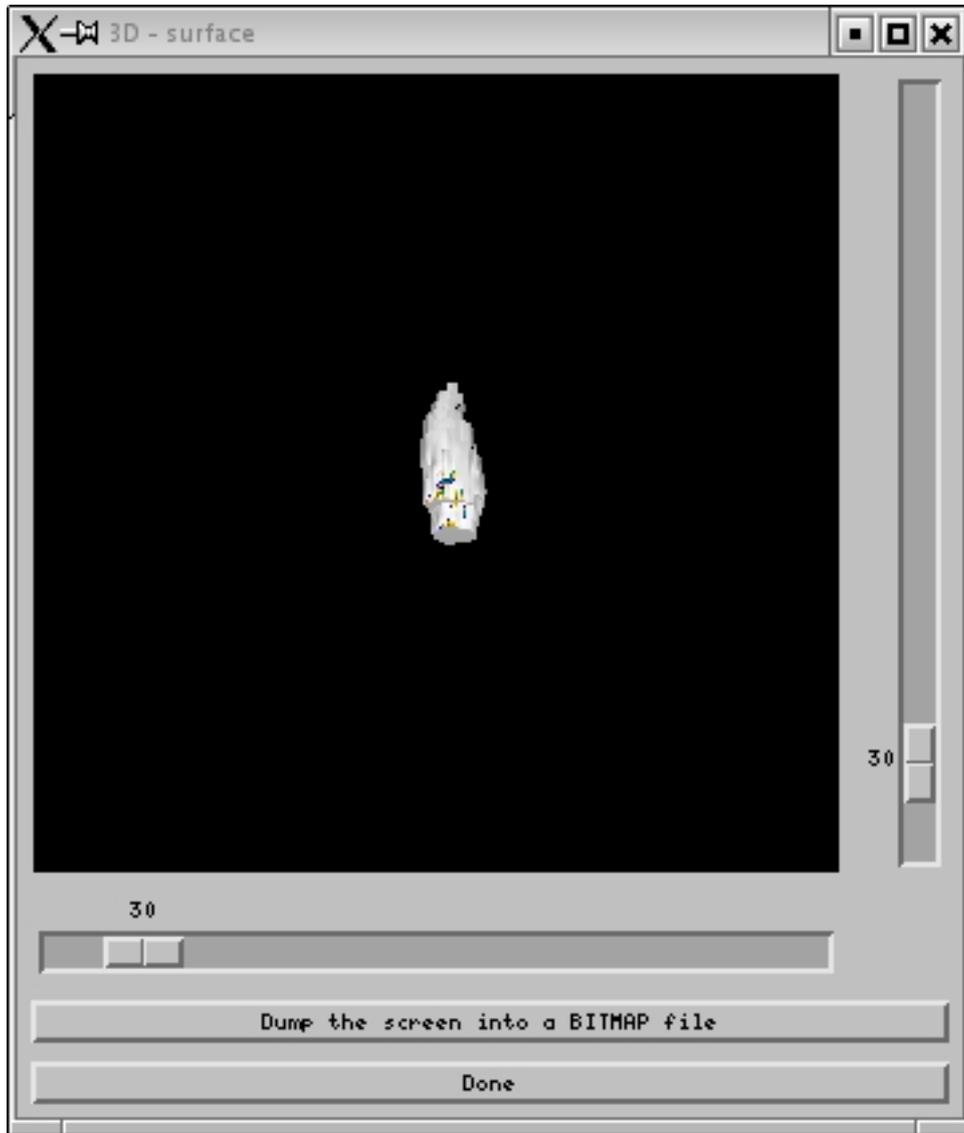


Abbildung 6.4: Darstellung der Rekonstruktion des linken Ventrikels

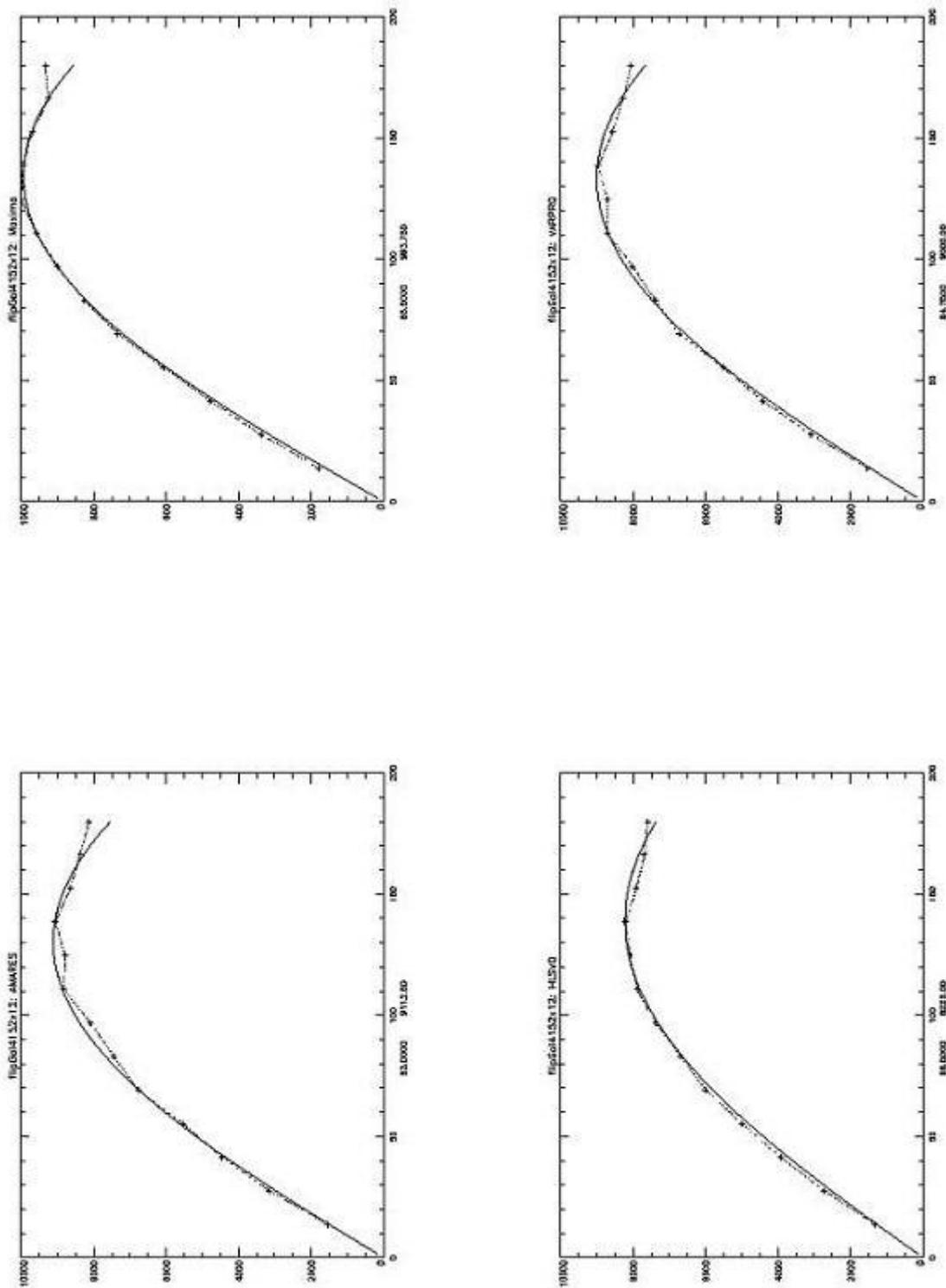


Abbildung 6.5: Anpassung des Flipwinkels

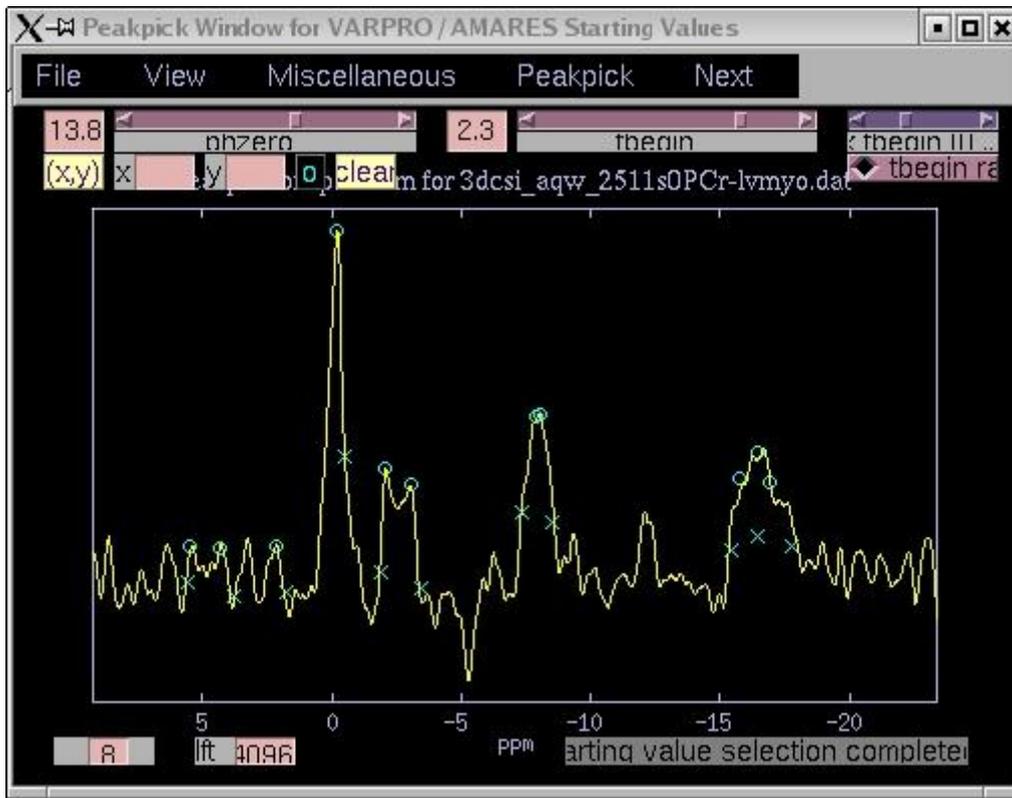


Abbildung 6.6: Darstellung der Peakstartwerte

		Ref peak	Delta	fit constrain	Min	Max
phase	fix value (rel. to ph0)		0			
amplitude/peak area	unconstrained			<input type="checkbox"/> no		
damping/linewidth	unconstrained			<input checked="" type="checkbox"/> yes	2	20
frequency	unconstrained			<input checked="" type="checkbox"/> yes	-0.8835	1.116

Abbildung 6.7: Eingabemaske für Priorknowledge

The screenshot shows the Microcal Origin software interface. The main window title is "Microcal Origin - UNTITLED". The menu bar includes "File", "Edit", "View", "Plot", "Column", "Analysis", "Tools", "Format", "Window", and "Help". A secondary window titled "GOL.A.PCR" is open, displaying a data table with the following columns: A(X), B(Y), C(Y), and D(Y). The rows are numbered from 4 to 30. The data values are as follows:

	A(X)	B(Y)	C(Y)	D(Y)
4	-60,59906	-919,77352	36,76079	-956,53431
5	-60,56113	-703,68293	34,91147	-738,59441
6	-60,52321	-530,76397	33,04505	-563,80901
7	-60,48529	-389,54092	31,15877	-420,69969
8	-60,44737	-268,80607	29,25281	-298,05888
9	-60,40945	-161,92602	27,33036	-189,25638
10	-60,37152	-68,18627	25,3959	-93,58217
11	-60,3336	8,94056	23,45273	-14,51217
12	-60,29568	65,38226	21,50112	43,88113
13	-60,25776	99,97933	19,53845	80,44088
14	-60,21984	116,1959	17,56092	98,63498
15	-60,18191	121,28859	15,56614	105,72245
16	-60,14399	123,4656	13,55473	109,91086
17	-60,10607	128,5251	11,53023	116,99487
18	-60,06815	137,66973	9,49715	128,17259
19	-60,03023	147,58968	7,45847	140,13121
20	-59,99231	152,8107	5,41411	147,39659
21	-59,95439	149,24865	3,36116	145,88749
22	-59,91646	137,38359	1,29591	136,08769
23	-59,87854	123,67534	-0,7837	124,45904
24	-59,84062	119,64067	-2,87656	122,51723
25	-59,8027	138,99369	-4,97884	143,97253
26	-59,76478	193,95875	-7,08607	201,04482
27	-59,72685	292,02052	-9,19556	301,21608
28	-59,68893	433,99135	-11,30781	445,29916
29	-59,65101	613,62245	-13,42595	627,0484
30	-59,61309	818,42373	-15,55359	833,97731

Abbildung 6.9: Darstellung des ASCII-Codes des Spektrums

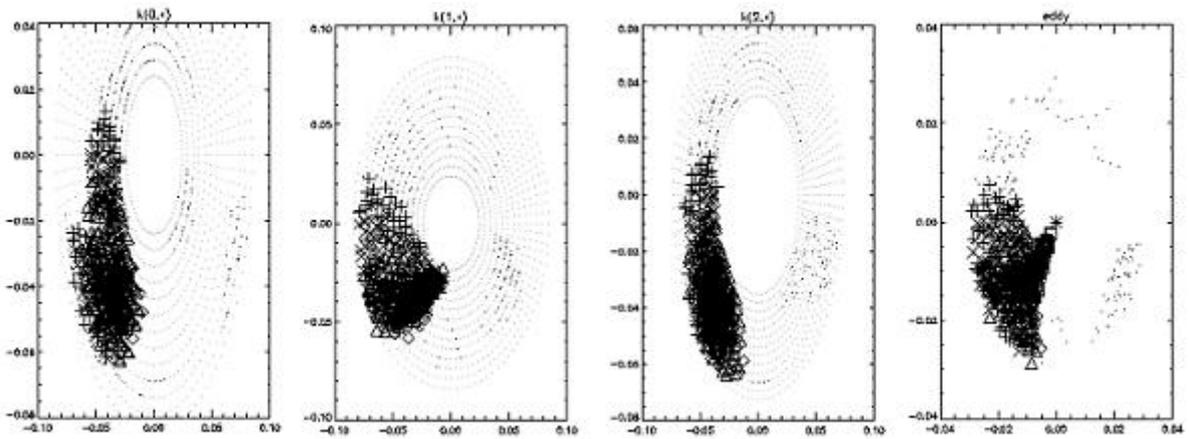


Abbildung 6.10: Test auf korrekte k -Raum-Punkt-Abtastung

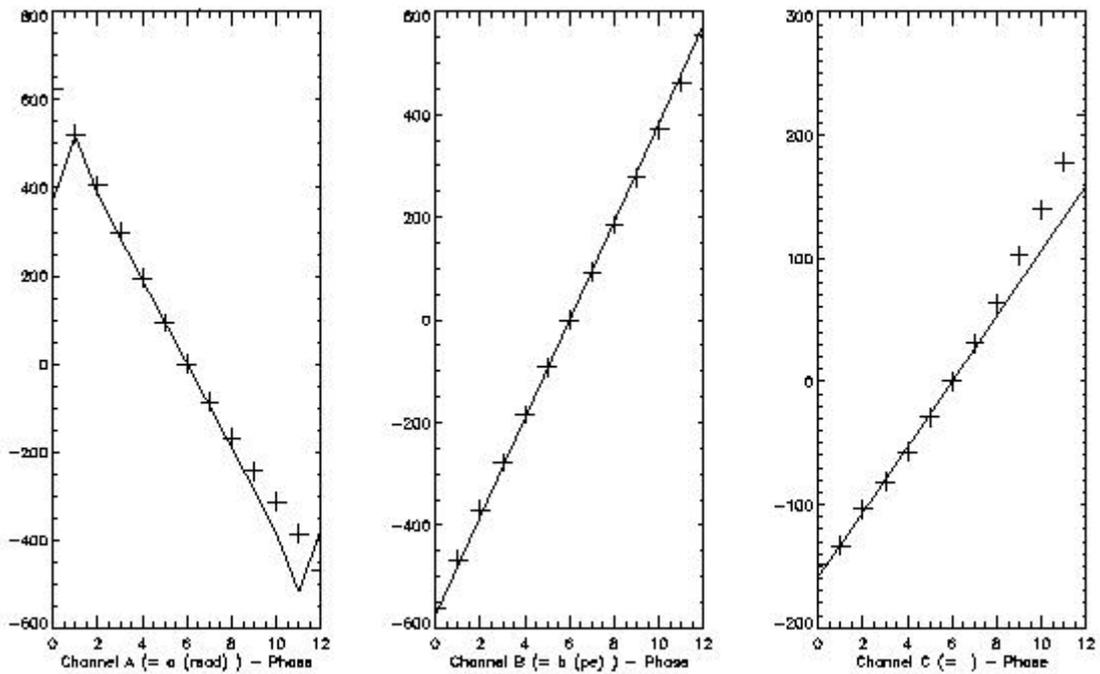


Abbildung 6.11: Test auf korrekte k -Raum-Punkt-Abtastung

Patient									
Geburtsdatum									
Untersuchungsdatum									
Größe									
Gewicht									
		Wandbewegungsstörungen			Spätes Enhancement				
AHA-Segment	MR Schichten	Hypokinetisch	Akinetisch	Dyskinetisch	0%	<25%	<50%	<75%	100%
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									

Abbildung 6.12: Eingabemaske für Wandbewegungsstörung und LE

Danksagung:

Herrn Professor Dr. med. D. Hahn danke ich für die Überlassung des Themas und dass er die Durchführung dieser Doktorarbeit am Institut für Röntgendiagnostik ermöglichte.

Herrn Prof. Dr. med. M. Beer, Herrn Dr. rer. nat. O. Geier danke ich für die Organisation der Probanden- und Patientenakquirierung, die kritische Durchsicht der Niederschrift und die uneingeschränkte Unterstützung.

Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. nat. H. Köstler danke ich für die Mitbetreuung bei der Durchführung und Auswertung der Messungen.

Besonderer Dank für die stets konstruktive und stimulierende Zusammenarbeit geht an Dipl. inf. Andreas Weng und Dipl. phys. Marcel Gutberlet.

Außerdem bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern des Instituts für Röntgendiagnostik für das Interesse an meiner Arbeit.

Bei allen Probanden und Patienten, die ihre Einwilligung für die durchgeführten Untersuchungen gegeben haben, möchte ich mich bedanken.

Für die unermüdliche Unterstützung meiner Arbeit bedanke ich mich ganz herzlich bei Dr. phil. I. Unsöld, meiner Mutter Waltraud Toepell und meiner Schwester Dr. phil. S. Toepell sowie meiner gesamten Familie.

Lebenslauf

Andreas Daniel Toepell

Adresse: Sartoriusstr. 18
97072 Würzburg

Telefon: 0931/7844638

E-Mail: toepell@roentgen.uni-wuerzburg.de

Geboren am: 15. Dezember 1979

Geburtsort: Reutlingen, Baden-Württemberg

Familienstand: ledig

Nationalität: deutsch

Schule & Studium

1990 - 1999 Abitur in Reutlingen

1999 - 2000 Zivildienst am Universitätsklinikum Freiburg i. Brg.

2000 - 2002 Studium der Humanmedizin an der
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

2002 - 2003 Studium der Humanmedizin an der
Technischen Universität München

2003 - 2007 Studium der Humanmedizin an der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

April 2007 3. Staatsexamen

2. Mai 2007 Erteilung der Approbation

Ausbildungsstationen

2002 - 2005 **Famulaturen während des Studiums:**

2003 Im Bereich **Kardiologie** (Medizinische Klinik der TU München, Prof. Schmidt)

2003 Im Bereich **Psychiatrie und Psychotherapie** (Klinik St. Georg, Bad Dürkheim, Prof. Burrer)

2003 Im Bereich **Allgemeinmedizin** (Hausarztpraxis Stanisak, Schacht-Audorf bei Rensburg)

- 2004 Im Bereich **Radiologie** (Institut für Röntgendiagnostik, Würzburg, Prof. Hahn)
- 2005 - 2006 **Ausbildung im Rahmen des praktischen Jahres:**
- 2005 - 2006 Im Bereich **Unfallchirurgie** am North York General Hospital der *University of Toronto, Canada*
- 2006 Im Bereich **Allgemeinchirurgie** am General Hospital, Health Science Center der *University of Newfoundland, Canada*
- 2006 Im Bereich **Radiologie** am Institut für Röntgendiagnostik der *Universität Würzburg*
- 2006 Im Bereich **Allgemeine Innere Medizin** am Inselspital der *Universität Bern, Schweiz*
- seit November 2007 Assistenzarzt in der Mainklinik Ochsenfurt, chirurgische Abteilung

Wissenschaftliche Tätigkeit

- 2003 Beginn des experimentellen Teils der Promotion
- 2005 - 2006 Analyse und Auswertung der erhobenen Daten
- 2007-2009 Fertigstellung der Dissertationsschrift

Publikationen

- 2005 Co-Autor:
 O. Geier¹, H. Koestler², A. Toepell², M. Beer²:
Quantification of cardiac metabolites using acquisition weighted SLOOP
³¹P NMR spectroscopy
 Poster auf dem Annual Meeting der ESMRMB,
 ausgezeichnet mit dem
 „Certificate of Merit EPOSTM Award“
¹Dept. of Radiology, Rikshospitalet Univ. Hospital, Oslo, Norway
²Institute of Diagnostic Radiology, University of Würzburg, Würzburg,
 Germany

Fremdsprachenkenntnisse

- Englisch: fließend in Wort und Schrift
- Französisch: Grundkenntnisse
- Spanisch: Grundkenntnisse

Würzburg, den 19.10.2009