

**Aus dem Institut für Röntgendiagnostik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med. Dietbert Hahn**

**Beurteilung der regionalen Herzwandbewegung bei Probanden und  
Kardiomyopathiepatienten mit Friedreich Ataxie mittels hochaufgelöster  
MR-Phasenkontrastbildgebung**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Karsten Ulrich Kortüm**

**aus Ludwigsburg**

**Würzburg, März 2011**

**Referent:** Prof. Dr. med. Meinrad Beer  
**Korreferent:** Prof. Dr. med. Frank Weidemann  
**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 24. Oktober 2011

**Der Promovend ist Arzt**

Meinen Eltern und Schwestern

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Motivation</b> .....	<b>1</b>
1.1.1. Zielsetzung .....	3
<b>1.2. Magnetresonanztomographie</b> .....	<b>4</b>
1.2.1. Historie .....	4
1.2.2. Anwendungsbereiche der MRT im klinischen Alltag .....	5
1.2.3. Physikalische Grundlagen .....	5
1.2.4. Spins und das MR-Phänomen .....	6
1.2.5. Hochfrequenzanregung der Spins .....	7
1.2.6. Relaxation .....	8
1.2.7. Schichtwahl und Ortskodierung .....	9
1.2.8. Aufbau eines MRT-Gerätes .....	11
<b>1.3. Friedreich'sche Ataxie</b> .....	<b>13</b>
1.3.1. Überblick .....	13
1.3.2. Pathophysiologie .....	14
1.3.3. Stand der Wissenschaft und Therapieoptionen .....	15
1.3.4. Der Wirkstoff Idebenone .....	17
<b>1.4. Friedreich-Ataxie- Therapiestudie mit Idebenone</b> .....	<b>21</b>
1.4.1. Beschreibung .....	21
1.4.2. Teilnahmekriterien .....	22
<b>1.5. Kardiale Veränderungen im Rahmen der Kardiomyopathie</b> .....	<b>23</b>
1.5.1. Allgemeines .....	23
1.5.2. Kardiale Veränderungen bei Friedreich Ataxie Patienten .....	25
<b>2. Patienten und Methoden</b> .....	<b>26</b>
<b>2.1. Patienten</b> .....	<b>26</b>
2.1.1. Patientenverlaufsgruppe .....	27
2.1.2. Patientenvergleichsgruppe .....	28
<b>2.2. Probanden</b> .....	<b>29</b>
<b>2.3. MRT-Untersuchungsprotokoll</b> .....	<b>30</b>
2.3.1. Tissue Phase Mapping .....	30
2.3.2. Technische Ausstattung .....	31



2.3.3.	Verwendete Spulen .....	32
2.3.4.	Positionierung des Studienteilnehmers.....	32
2.3.5.	Untersuchungsabfolge .....	32
2.3.6.	Planungsphase .....	34
2.3.7.	Untersuchungsphase .....	37
<b>2.4.</b>	<b>Software .....</b>	<b>40</b>
2.4.1.	Vorbereitung.....	40
2.4.2.	Cardiac Tool.....	41
2.4.3.	Auswertung .....	46
<b>2.5.</b>	<b>Interpretation der Geschwindigkeitsdiagramme.....</b>	<b>54</b>
2.5.1.	Radiale Geschwindigkeitsdiagramme.....	54
2.5.2.	Longitudinale Geschwindigkeitsdiagramme .....	55
2.5.3.	Zirkumferentielle Geschwindigkeitsdiagramme.....	56
<b>2.6.</b>	<b>Herzographieuntersuchung bei Patienten und Probanden .....</b>	<b>57</b>
2.6.1.	Grundlagen der Strain Rate Bildgebung .....	58
<b>2.7.</b>	<b>Linkventrikuläre Massen- und Ejektionsfraktionsbestimmung .....</b>	<b>59</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>60</b>
<b>3.1.</b>	<b>Übersicht .....</b>	<b>60</b>
3.1.1.	Untersuchungsdauer .....	61
<b>3.2.</b>	<b>Probanden.....</b>	<b>62</b>
3.2.1.	Radiale Geschwindigkeiten .....	62
3.2.2.	Longitudinale Geschwindigkeiten .....	64
3.2.3.	Zirkumferentielle Geschwindigkeiten .....	67
3.2.4.	Ergebnisse Herzographie-Untersuchung - Probanden .....	69
<b>3.3.</b>	<b>Patientenvergleichsgruppe .....</b>	<b>70</b>
3.3.1.	Radiale Geschwindigkeitswerte .....	70
3.3.2.	Longitudinale Geschwindigkeitswerte.....	72
3.3.3.	Zirkumferentielle Geschwindigkeitswerte .....	74
<b>3.4.</b>	<b>Patientenverlaufsgruppe .....</b>	<b>76</b>
3.4.1.	Erläuterungen.....	76
3.4.2.	Radiale Geschwindigkeiten .....	76
3.4.3.	Longitudinale Geschwindigkeiten .....	83
3.4.4.	Zirkumferentielle Durchschnittsgeschwindigkeiten.....	89
3.4.5.	Echographieuntersuchung.....	95

3.4.6.	Linksventrikuläre Massen- und Ejektionsfraktionsbestimmung .....	98
3.4.7.	Vergleich der Echokardiographie-Ergebnisse.....	99
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>101</b>
4.1.	Aufbau des Probandenkollektives.....	101
4.2.	Vergleich der Ergebnisse der Probanden mit der Patientengruppe.....	109
4.3.	Verlauf der Ergebnisse während der Medikamententherapie .....	114
4.4.	Limitationen der vorliegenden Arbeit .....	118
4.5.	Ausblick und Eignung der Methode für den klinischen Alltag .....	119
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>120</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>122</b>

**Danksagung**

**Lebenslauf**

# **1. Einleitung**

## **1.1. Motivation**

Den Anstoß für die vorliegende Arbeit gab die Veröffentlichung verschiedener Artikel von Jung und Kollegen im Jahre 2006 in den Journals der „International Society for Magnetic Resonance in Medicine“ („Journal of Magnetic Resonance Imaging“ sowie „Magnetic Resonance in Medicine“), dem „European Journal of Cardio-Thoracic Surgery“ der „European Association for Cardio-Thoracic Surgery and The European Society of Thoracic Surgeons“<sup>1-4</sup>. In diesen stellt die Arbeitsgruppe von Jung eine Optimierung des Tissue Phase Mappings (TPM) vor. Bei TPM handelt es sich um eine MR-Phasenkontrastsequenz, die objektiv und reproduzierbar Geschwindigkeiten von Gewebe – hier der Herzwand – messen kann. Die ersten funktionellen Messungen mit TPM am Herzen wurden Anfang der neunziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts von Pelc und Kollegen beschrieben<sup>5-7</sup>. Die TPM erlebte eine Weiterentwicklung durch Hennig, Schneider sowie Markl und Kollegen, die eine Umrechnung der Geschwindigkeitskomponenten innerhalb der gemessenen Schicht (in-plane Geschwindigkeiten) in ein herz-intrinsisches Koordinatensystem vornahm<sup>8-10</sup>. Dadurch wurde eine hohe räumliche Auflösung der funktionellen Informationen erreicht. Gleichzeitig bestand aber zu jenem Zeitpunkt die Einschränkung, dass die zeitliche Auflösung aufgrund der zusätzlichen Messungen für die Geschwindigkeitscodierungen nur 60-100 ms betrug, was das TPM-Verfahren gegenüber anderen diagnostischen Methoden wie dem Gewebedoppler (TDI) unterlegen erscheinen ließ<sup>11</sup>. An diesem Punkt haben Jung und Kollegen angesetzt und mithilfe eines atemgesteuerten Navigators eine zeitliche Auflösung von 13,8 ms erreicht<sup>12</sup>. Durch die Navigatortechnologie war es fortan nicht mehr nötig, die Messung in Atemruhelage durchzuführen, was zusätzliche Messungen zur Steigerung der zeitlichen Auflösung ermöglichte und neue Aspekte, insbesondere der diastolischen Bewegung, ergab.

Motiviert durch diese Ergebnisse wurden am Institut für Röntgendiagnostik Überlegungen angestellt, diese Methode – dem TDI vergleichbar – auch in Würzburg zu etablieren. Es wurde hier in den letzten Jahren viel Forschung über kardiale MR-Bildgebung – insbesondere bei Fabry-Patienten – betrieben. Man entschied sich in der Folge, gesunde Probanden zu untersuchen um die vorgestellte Methode am hiesigen Tomographen zu implementieren. Danach sollten Untersuchungen an einem Patientenkollektiv mit bekannt bestehender Herzerkrankung durchgeführt werden und anschließend mit einem altersentsprechenden Probandenkollektiv verglichen werden. Dafür boten sich Patienten an, die an der Friedreich-Ataxie leiden und oft kardiale Veränderungen mit Einschränkung der Herzbewegung und -leistung im Sinne einer sekundären Kardiomyopathie neuromuskulären Ursprungs aufweisen<sup>13-15</sup>. Eine Untersuchung mit dem TPM-Verfahren an Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie wurde in der Vergangenheit vorgeschlagen<sup>2</sup>. Die Kardiomyopathie bei Friedreich-Patienten ähnelt in ihrem klinischen Bild einer hypertrophen Kardiomyopathie. Im Rahmen der MICONOS Studie wurden Friedreich-Ataxie Patienten in Würzburg im MRT wie im Herzultraschall auf Veränderung der kardialen Leistung unter einer 12-monatigen Therapie entweder mit Idebenone oder einem Placebo dreimalig untersucht<sup>16</sup> (doppelt verblindete Phase-III-Studie). Die Entblindung bezüglich der Zugehörigkeit der Patienten zur Verum- bzw. Placebogruppe erfolgte nach Beendigung dieser Promotion. Es gibt Hinweise, dass es unter einer Therapie mit Idebenone zu einem Rückgang der kardialen Beteiligung kommt<sup>17-19</sup>. Aufgrund dieser Gegebenheiten wurde am Institut für Röntgendiagnostik, Uniklinik Würzburg eine Substudie initiiert, die zusätzlich zum vorgegebenen Protokoll eine TPM-Sequenz beinhaltet. Die Studie wurde im Rahmen der MICONOS-Studie genehmigt und die Patienten sowie auch die Probanden haben der Durchführung der Untersuchung schriftlich zugestimmt.

### **1.1.1. Zielsetzung**

- Der Aufbau eines den Friedreich-Ataxie-Patienten altersgleichen, herzgesunden Probandenkollektivs zur Etablierung der Methode in Würzburg sowie die Gewinnung von Normalwerten, die am Würzburger 1,5 Tesla MRT erhoben worden sind.
- Der Vergleich der durch die TPM-Untersuchung gewonnenen Ergebnisse von Probanden mit denen von Patienten und der Frage nach signifikanten Unterschieden in der Bewegung der Herzwand.
- Die Entwicklung der gemessenen Patientenwerte im Verlauf eines 12-monatigen Beobachtungszeitraumes unter Idebenone- bzw. Placebothherapie und der Frage nach signifikanten Veränderungen der Geschwindigkeiten der Herzwandbewegung.

## 1.2. Magnetresonanztomographie

### 1.2.1. Historie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich aus der NMR-Spektroskopie (englisch: NMR=nuclear magnetic resonance) entwickelt, die in der Chemie ihre Anwendung findet.

Erstmalig wurden durch Otto Stern im Jahre 1933 in einem Molekularstrahlexperiment Protonenspins nachgewiesen. Für diese Entdeckung erhielt er 1943 den Nobelpreis für Physik<sup>20</sup>. Im Jahre 1946 veröffentlichten der US-Schweizer Felix Bloch sowie der Amerikaner Edward Mills Purcell ungefähr zeitgleich und unabhängig voneinander NMR-Experimente in flüssiger und fester Phase. Sie erhielten gemeinsam für diese Leistung im Jahre 1952 den Nobelpreis für Physik<sup>21</sup>. Mit der NMR-Spektroskopie kann man die Struktur und Dynamik von Molekülen sowie die elektrische Umgebung einzelner Atome sowie deren Wechselwirkungen untereinander untersuchen.

Zu Beginn der 70er-Jahre des 20. Jahrhunderts versuchte der amerikanische Chemiker Paul C. Lauterbur durch die Einführung von magnetischen Gradientenfeldern eine räumliche Zuordnung der NMR-Signale einer Probe zu erhalten. Zudem gelang es durch eine Rotation des ortskodierenden Magnetfeldgradienten unterschiedliche Projektionen des zu untersuchenden Objektes zu erzielen. Der Sinn war ein Abbild des Untersuchungsobjektes zu berechnen. Seine Forschungsergebnisse reichte er beim renommierten Journal „Nature“ ein. Sie wurden aber zunächst mit der Begründung zurückgewiesen, dass die eingereichten Bilder von schwerem Wasser in normalem Wasser zu unscharf und verschwommen seien<sup>22</sup>. Nach Protest gegen diese Ablehnung wurden die Ergebnisse dann doch am 16. März 1973 in „Nature“ publiziert<sup>23</sup>. Im weiteren Verlauf beteiligte sich auch Sir Peter Mansfield an der weiteren Erforschung des MRTs. Beide erhielten für ihre Leistung im Jahre 2003 den Nobelpreis für Medizin<sup>24</sup>. Die ersten kommerziell verfügbaren MRT-Geräte waren im Jahre 1983 erhältlich. Seitdem kam es zu weiteren Verbesserungen der Technologie. So wurde im Jahre 1985 die FLASH Technologie von Haase und Kollegen entwickelt. Dadurch konnten, im Vergleich zu früher, die

Messzeiten um den Faktor 100 verkürzt werden<sup>25</sup>. 1988 folgte das MRT-Kontrastmittel „Gadolinium“. Ende der 90er Jahre gab es eine weitere große Neuentwicklung: Die parallele Echtzeitbildgebung. Im Jahre 2000 schließlich wurden die ersten kommerziellen 3 Tesla Systeme vorgestellt, die zunehmend klinisch eingesetzt werden.

### **1.2.2. Anwendungsbereiche der MRT im klinischen Alltag**

Die MRT-Technologie ist aus der heutigen modernen Medizin kaum mehr weg zu denken. Es sind weltweit mehr als 20.000 MR-Tomographen installiert<sup>26</sup>. Jahr für Jahr werden viele Millionen Untersuchungen mit steigender Tendenz durchgeführt. Im Vergleich zur Röntgendiagnostik ist die fehlende Strahlenexposition ein großer Vorteil.

Durch die sehr gute Auflösung im Bereich des Weichteilgewebes findet die MRT ihre Verwendung vor allem in der Darstellung des zentralen Nervensystems, des Muskel- und Bandapparates, von inneren Organen sowie auch des Herzens.

Gerade im Bereich der Herzbildgebung spielt die MRT eine zunehmend wichtige Rolle. Die MRT ist heute viel mehr als eine reine Bildgebung zur Darstellung der Morphologie. Es werden mehr und mehr funktionelle Herzparameter durch die MRT und nicht durch altbekannte Verfahren wie z.B. der Ultraschalluntersuchung erhoben, da sie beispielsweise eine bessere Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Untersuchern sowie eine geringere Abhängigkeit von anatomischen Verhältnissen des Untersuchungsobjektes aufweist<sup>27,28</sup>. Sie ist deswegen häufig der Goldstandard zur Bestimmung bestimmter Herzparameter (z.B. der Ejektionsfraktion oder der Herzmasse), zur Beurteilung der Vitalität sowie Perfusion des Herzmuskels<sup>29,30</sup>. Auch gibt es vielversprechende Methoden den kardialen Energiestoffwechsel mittels MR-Spektroskopie am Menschen *in vivo* zu erfassen<sup>31-33</sup>.

### **1.2.3. Physikalische Grundlagen**

Der folgende Abschnitt ist als kurze Einführung der dieser vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden physikalischen Grundlagen der MRT-Bildgebung gedacht.

### 1.2.4. Spins und das MR-Phänomen

Die in der klinischen Routine gewonnenen MRT-Bilddaten basieren letztendlich auf der Drehung – dem Spin – von Kernen von Wasserstoffatomen ( $^1\text{H}$ ). Diese Atome bestehen jeweils aus einem positiv geladenem Proton sowie einem negativ geladenen Elektron. Für die MRT ist nur das Proton von Interesse, weshalb das Elektron in den weiteren Ausführungen vernachlässigt wird.

Neben der elektrischen Ladung hat das Proton auch einen Drall, welcher es wie einen Kreisel bewegt. Diese Kreiselbewegung hat 2 Komponenten: Zum einen besitzt sie einen Drehimpuls der Masse, zum anderen gibt es ein magnetisches Moment, das sich wie ein kleiner Magnet verhält und sich durch Magnetfelder aus elektromagnetischen Wellen beeinflussen lässt. Dieses magnetische Moment kann man sichtbar machen, da es in einer Empfangsspule ein Signal erzeugt. Den Drehimpuls der Masse kann man hingegen nicht sichtbar machen, da man nicht in das Proton hineinschauen kann. Der Spin ist immer vorhanden und lässt sich nicht wie bei einem Kreisel abbremsen.



Abbildung 1-1: aus <sup>34</sup>

Gelangt nun ein Proton in ein Magnetfeld  $B_0$ , so werden die Spins wie Kompassnadeln entlang dieses Magnetfeldes ausgerichtet. Da die Spins auch Kreisel sind, reagieren sie mit einer Ausweichbewegung – Präzessionsbewegung genannt. Diese hat eine charakteristische Frequenz – die sogenannte Larmorfrequenz – und ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes. Die Lamorgleichung lautet:

$$\omega_0 = \gamma_0 \times B_0$$

Dabei ist  $\omega_0$  die Larmorfrequenz in MHz,  $\gamma_0$  das gyromagnetische Verhältnis, was für jedes Element ein typisches Verhältnis besitzt (für Protonen 42,58 MHz/T),



sowie  $B_0$  die Magnetfeldstärke in Tesla. Für Protonen beträgt somit die Larmorfrequenz in einem 1,5 Teslafeld 63,9 MHz, im Erdmagnetfeld hingegen nur 1 kHz.

Im Gleichgewichtszustand in einem statischen Magnetfeld  $B_0$  besteht nur eine annähernd (anti-)parallele Ausrichtung der einzelnen Spins, denn teilweise weichen sie von der Achse des Magnetfeldes ab und präzedieren um diese. Die resultierende Längsmagnetisierung  $M_z$  (Summenvektor der magnetisierten Spins) ist aber zu  $B_0$  absolut parallel und weist im Gleichgewichtszustand keinerlei Präzession auf.

### 1.2.5. Hochfrequenzanregung der Spins

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, ist die Längsmagnetisierung  $M_z$  in einem statischen Magnetfeld maximal. Es kann keine Unterscheidung zwischen verschiedenen Geweben oder Signalen getroffen werden, da ja der Vektor nur in eine Richtung zeigt. Um dies zu ändern kann man die Spins anregen und aus der z-Richtung in eine xy-Ebene kippen. Diese Anregung geschieht durch einen Hochfrequenzimpuls, dessen Frequenz genau der Larmorfrequenz entspricht. Die nötige Energie wird in einem starken Radiosender erzeugt und mit einer Antennenspule auf das Untersuchungsobjekt eingestrahlt. Wählt man einen Impuls mit der richtigen Leistung und Dauer, kann z.B. eine Auslenkung um genau  $90^\circ$  erreicht werden. Dadurch wird die gesamte Magnetisierung um  $90^\circ$  aus der  $M_z$  in die  $M_{xy}$  Ebene gekippt. Die Bewegung von  $M_{xy}$  wirkt wie ein elektrischer Generator und induziert in der Empfangsspule eine Wechselspannung, deren Frequenz der Larmorfrequenz entspricht: das MR-Signal. Es wird anschließend mit Verstärkern und leistungsstarken Computern zu einem Bild berechnet.

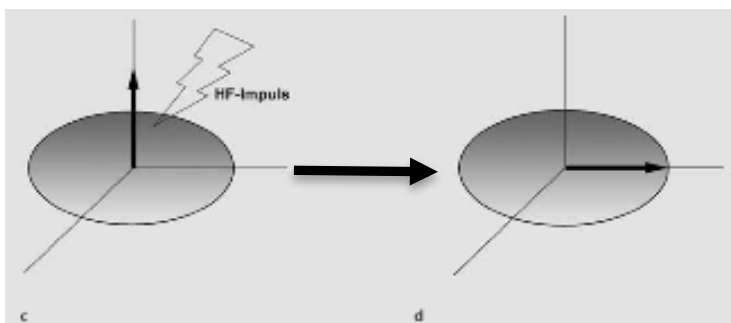


Abbildung 1-2: Modifiziert nach <sup>34</sup>

### 1.2.6. Relaxation

Wie zuvor schon beschrieben, verursacht das Kreisen der Magnetisierung in der xy-Ebene das MR-Signal. Zwei voneinander unabhängige Vorgänge bewirken, dass die transversale Magnetisierung und somit die Signalstärke wieder abnimmt und der stabile Ausgangszustand von vor der Anregung wieder erreicht wird. Dabei handelt es sich um die Spin-Gitter-Wechselwirkung – T1-Relaxation – sowie die Spin-Spin-Wechselwirkung – T2-Relaxation. Die T1- und T2-Relaxation sind voneinander vollkommen unabhängig und laufen gleichzeitig ab. Tatsächlich ist es aber so, dass aufgrund der T2-Relaxation das MR-Signal schon nach 100-300 ms verfällt, lange bevor die T1-Relaxation abgeschlossen ist (0,5-5 s).

#### 1.2.6.1. T1-Relaxation – longitudinale Relaxation

Mit der Zeit, je nach Gewebe sowie Feldstärke unterschiedlich (bei 1,5T in der Größenordnung von einer halben bis mehreren Sekunden), bewegt sich der Summenvektor der Magnetisierung aus der xy-Ebene wieder in Richtung der z-Achse. Dabei wird Energie an die Umgebung – das Gitter (deswegen auch Spin-Gitter-Relaxation genannt) – abgegeben. Das MR-Signal wird immer kleiner.

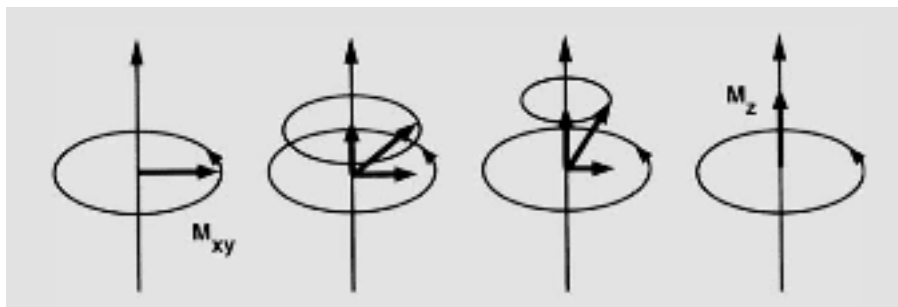


Abbildung 1-3: T1-Relaxation – aus <sup>34</sup>

#### 1.2.6.2. T2/T2\*-Relaxation – Transversale Relaxation

Bei der T2/T2\*-Relaxation ist es so, dass Spins untereinander Energie austauschen. Unmittelbar nach dem Hochfrequenzimpuls präzedieren ein Teil der Spins; sie haben eine Phase von  $0^\circ$ , was den Winkelunterschied in Grad zwischen zwei Spins ausdrückt. In der Zeit nach der Erregung wird der Richtungsvektor der transversalen Magnetisierung immer kleiner und verschwindet schlussendlich und damit auch das MR-Signal. Die transversale Relaxation besitzt zwei Komponenten:

- Energieaustausch der Spins untereinander durch fluktuierende, d.h. rasch wechselnde lokale Magnetfeldveränderungen aufgrund benachbarter Spins. Diese reine Spin-Spin-Wechselwirkung ist durch einen  $180^\circ$  Impuls nicht beeinflussbar. Ihre Zeitkonstante ist T2 und ist mehr oder weniger unabhängig von der Stärke des Magnetfeldes  $B_0$ .
- Zeitlich konstante, d.h. immer gleich starke Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes  $B_0$ . Sie wird durch das MR-Gerät selbst sowie den Körper der untersuchten Person verursacht und bewirkt eine zusätzliche Dephasierung, sodass das Signal nicht mit T2, sondern mit T2\* zerfällt, was in der Regel kürzer ist als die T2-Zeit. Das mit T2\* abklingende MR-Signal wird auch „Free Induction Decay“ (FID) genannt.

### **1.2.7. Schichtwahl und Ortskodierung**

In den vorherigen Abschnitten wurde die Entstehung eines MR-Signals beschrieben. Da das „T“ in MRT für Tomograph steht, muss es nun noch einen Mechanismus geben, der eine Schichtwahl sowie Ortskodierung ermöglicht. Würde überall im Körper das MR-Signal gleich stark ausgeprägt sein, so könnte man dieses nicht z.B. auf das Herz lokalisieren. Deswegen wird das Magnetfeld inhomogen gemacht. Dazu wird eine zusätzliche Magnetspule eingesetzt, die das Magnetfeld am Kopfende des MRT verstärkt und am Fußende etwas abschwächt. Ein Gradient ist entstanden. Dadurch ändert sich auch die Larmofrequenz entlang der z-Richtung; jede Schicht hat nun eine eigene Frequenz. So kann nun genau eine Schicht mit einer bestimmten Frequenz angeregt werden. Je stärker der Gradient, desto dünner ist die Schicht.

Für die Ortskodierung werden Gradienten in X-Richtung sowie in Y-Richtung eingerichtet. Es ist jedoch eine zusätzliche Phasenkodierung nötig. Dabei wird ein Gradient in Y-Richtung eingeschaltet (Phasengradient). Nun ist es so, dass kranial im Tomographen die Larmofrequenz höher ist als kaudal. Die oberen Spins kreisen etwas schneller als die unteren Spins. Schaltet man den Y-Gradienten ab, präzedieren alle Spins wieder genauso schnell wie zuvor, aber der Phasenvorsprung, den

die oberen vor den unteren bekommen haben, bleibt. Somit kann jede Zeile innerhalb der Schicht durch ihre Phase identifiziert werden.

Die Aufschlüsselung in der x-Richtung erreicht man durch eine Frequenzkodierung z.B. mit einem x-Gradienten. Dabei nimmt das Magnetfeld von rechts nach links zu. Man erhält so ein ganzes Frequenzspektrum, bei dem die hohen Frequenzen vom linken sowie die tiefen vom rechten Rand der Schicht stammen. Durch die Frequenz- sowie Phasenkodierung ist nun jedes Voxel eindeutig definiert.

Für die Bestimmung der Herkunft des Signals aus X-Richtung wird eine Frequenzanalyse, auch Fourier-Transformation genannt, durchgeführt. Dabei werden mit dieser mathematischen Gleichung aus einem Signal alle Frequenzen ausgelesen und somit der X-Punkt bestimmt. Um den Y-Punkt zu bestimmen muss man mehr Aufwand betreiben. Schließlich kennt man nur die Summe aller Spins, die dieselbe Frequenz, aber unterschiedliche Phasen besitzen, welche man aber nicht aus der vorhandenen Messung auslesen kann. Deswegen muss man viele Messungen derselben Region mit unterschiedlichen Phasenkodierungen durchführen. Mit einer zweiten Fourier-Transformation kann man mithilfe der vielen Ergebnisse die Y-Information erhalten.

### 1.2.8. Aufbau eines MRT-Gerätes

Folgende Komponenten sind für das Funktionieren eines MRTs essenziell:

- Ein starker Magnet, der das Magnetfeld  $B_0$  erzeugt. Klinisch sind heute meist 1,5 oder 3 Tesla-Systeme im Einsatz.
- Gradientenspulen in X-, Y- und Z-Richtung mit den jeweiligen Verstärkern.
- Ein Hochfrequenzsystem mit einem Sender, der als Spule im Tomographen eingebaut ist, sowie einem Empfänger, der das MR-Signal aufnimmt und verstärkt.
- Ein leistungsfähiges Computersystem zur Steuerung und Rekonstruktion der MR-Daten zu MR-Bildern.
- Weitere Hilfsgeräte wie Kühlanlagen für den Magneten, sowie EKG- und Atmungsmonitoring.

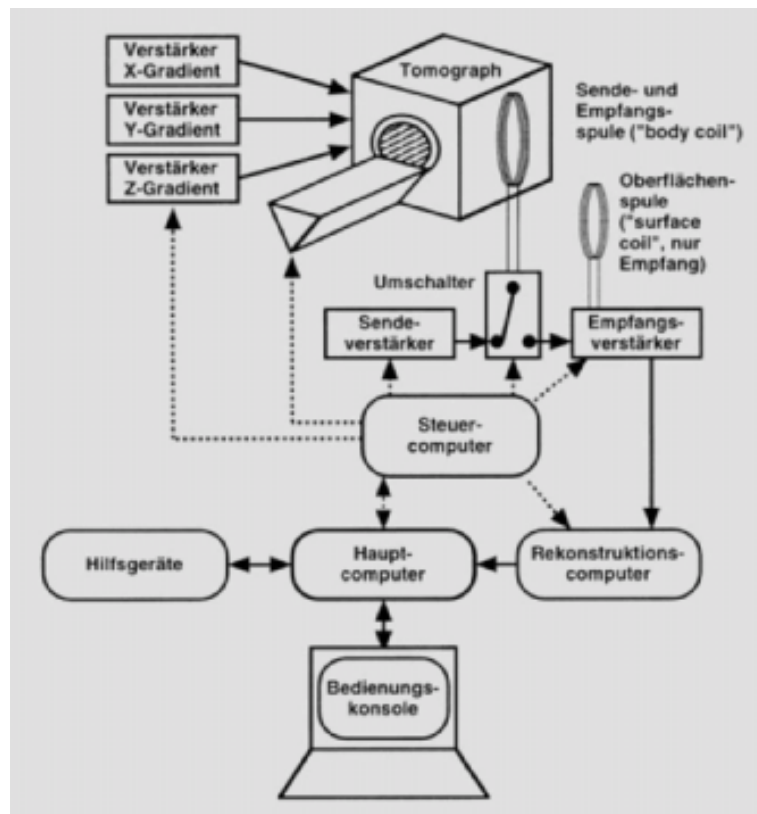


Abbildung 1-4: Komponenten eines MRT-Gerätes (aus <sup>34</sup>)

Für das statische Magnetfeld wird ein Magnet benutzt, dessen Spule aus einer Niobium-Titan (NbTi)-Legierung besteht. Diese macht den Magnet bei einer Kühlung auf  $-269^{\circ}\text{C}$  praktisch supraleitend. Das heißt, dass der Strom der in der Spule einmal fließt, das permanent tut. Als Kühlmittel wird flüssiges Helium sowie flüssiger Stickstoff verwendet, welches aufgrund ihrer Verdunstung bei älteren Modellen in regelmäßigen Abständen nachgefüllt werden muss. Der Magnet selbst ist von einer externen Stromversorgung unabhängig. Da der Magnet oft keine befriedigende Homogenität seines Magnetfeldes aufweist, werden an vorher genau berechneten Stellen Metallteile eingebracht oder es werden sogenannte Korrekturspulen verwendet. Diesen Vorgang bezeichnet man als „shimming“. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Abschirmung des Magneten um die Ausdehnung seines Streufeldes zu reduzieren. Dazu kann man entweder den Raum, in dem das Gerät steht, mit Eisenplatten abschirmen oder man setzt Magnete mit integrierter Abschirmung ein. Dabei hat das Gerät zwei Magnetspulen. Eine baut das eigentliche innere Magnetfeld auf und die äußere Spule übernimmt die Rückführung der Magnetfeldlinien.

Zur Orts- und Schichtkodierung werden je Richtungsachse Gradientenspulen mit Verstärkern eingesetzt. Ihre Feldstärke ist relativ klein und liegt im Bereich von 1 bis  $10\text{ mT/m}$ . Das schnelle Ein- und Ausschalten dieser zusätzlichen Spulen verursacht die MRT-typischen Geräusche, welche man als Patient im Tomographen auch unter anliegendem Lärmschutz wahrnimmt.

Das Hochfrequenzsystem besteht aus einem Sende- und Empfangsteil. In den MR-Tomographen ist meist eine Körperspule im Gehäuse integriert. Man kann die Spulen aber auch direkt am oder im Körper des Patienten platzieren. Wichtig ist ebenso, dass der Untersuchungsraum gegenüber anderen Hochfrequenzstrahlern abgeschirmt ist, da das MR-Signal insgesamt nur sehr schwach ist. Bei Geräten mit  $1,5\text{ T}$  beträgt die Larmofrequenz  $63,8\text{ MHz}$ .

## 1.3. Friedreich'sche Ataxie

### 1.3.1. Überblick

Die Erkrankung wurde nach ihrem Erstbeschreiber Nicolaus Friedreich benannt, der 1825 in Würzburg geboren wurde. Dort studierte er auch Medizin (1844-1850) und war nach seiner Promotion im Jahre 1850 als Arzt im Juliuspital tätig. Seine Habilitation erfolgte im Jahre 1853 über „Beiträge zur Lehre von Geschwülsten innerhalb der Schädelhöhle“. Im Jahre 1856 wurde er zum Nachfolger von Rudolf Virchow am pathologischen Institut der Stadt ernannt. Im Jahre 1858 schließlich wurde er im selben Fach zum Professor der Universität Heidelberg berufen<sup>35</sup>. Er berichtete 1863 von Fällen der Ataxie, die nicht mit einer Syphilisinfektion in Zusammenhang gebracht wurden<sup>36</sup>.

Heutzutage stellt die Friedreich'sche Ataxie bei Kaukasiern die Hälfte aller angeborenen Ataxieformen dar und verursacht dreiviertel aller Ataxien, die vor dem 25. Lebensjahr beginnen<sup>37</sup>. Es ist eine autosomal-rezessive Ataxie<sup>38</sup>, die sich in verschiedenen Organsystemen manifestiert. Die Krankheit ist durch einen frühen Beginn meist vor dem 25. Lebensjahr, eine fortschreitenden Ataxie, die stärker die untere als die obere Extremität betrifft<sup>39</sup>, ataktische Sprachstörungen, muskuloskelettale Deformitäten (z.B. Skoliose oder den Pferdefuss), okulo-motorische Bewegungseinschränkungen, eine hauptsächlich periphere sensorische Polyneuropathie und eine kardiale Beteiligung charakterisiert. Ein Teil der Patienten mit fortgeschrittener Ataxie entwickelt eine Optikusatrophy sowie einen Diabetes mellitus<sup>40</sup>.

Die ersten Zeichen der Erkrankung zeigen sich relativ frühzeitig. Bei den meisten Patienten wurde die Diagnose erstmalig im Alter von 10-15 Jahren gestellt, wobei auch Fälle beschrieben sind, bei denen die Patienten sich schon erstmalig im Alter von 18 Monaten oder aber erst im Alter von 64 Jahren vorstellten<sup>41</sup>. Die Friedreich Ataxie scheint auf Individuen aus Europa, Nordafrika, dem Mittleren Osten sowie Indien beschränkt zu sein. In Ostasien sowie bei indianischen Amerikanern kommt diese Erkrankung kaum vor<sup>42</sup>. Es scheint, dass es in Europa ein Prävalenzgefälle von Süden nach Nordosten gibt. Die Prävalenz der Erkrankung in Kantabrien

(Spanien) liegt bei 4,7 Fällen pro 100.000 Einwohnern<sup>43</sup>, bei 1,8 Patienten pro 100.000 Einwohnern in England, zwischen 0,5 und einem Erkrankten pro 100.000 Einwohner in Dänemark<sup>44</sup>, ein Erkrankter pro 100.000 Einwohner in Norwegen<sup>45</sup>, 0,23 Erkrankte pro 100.000 Einwohnern in Schweden<sup>46</sup> sowie 0,13 Erkrankte pro 100.000 Einwohner in Finnland<sup>47</sup>. Frauen haben eine signifikant bessere Prognose als Männer<sup>48</sup>.

Die Ursache für viele Symptome der Friedreich'schen Ataxie sind hauptsächlich sekundäre Veränderungen am Kleinhirn sowie an der Pyramidenbahn<sup>49</sup>. Die Erkrankung ist stetig progredient. Die meisten Patienten sind 15 Jahre nach Krankheitsbeginn auf einen Rollstuhl angewiesen<sup>40</sup>. Die periphere Neuropathie ist nicht das Hauptsymptom, trägt aber in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung maßgeblich zur körperlichen Behinderung bei. Insgesamt gesehen erhöht sich im Vergleich zur Normalbevölkerung die Mortalität aufgrund einer Kombination aus Kardiomegalie, hypertropher symmetrischer Kardiomyopathie mit kardialen Rhythmusstörungen und respiratorischer Einschränkungen aufgrund der häufig ausgeprägten Skoliose<sup>13</sup>. Die Bedeutung der kardialen Beteiligung für den Verlauf und die Lebenserwartung wird in der Fachwelt unterschiedlich eingeschätzt. Es gibt Autoren, die die Meinung vertreten, dass ein Großteil der Patienten hauptsächlich einem kardialen Leiden erliegen<sup>13</sup> und andere, die dem kardialen Krankheitsgeschehen einen geringeren Stellenwert in Bezug auf die Prognose zuschreiben<sup>50</sup>. Die Lebenserwartung der Patienten liegt bei durchschnittlich 40 bis 50 Lebensjahren<sup>13</sup>.

### **1.3.2. Pathophysiologie**

Die Friedreich'sche Ataxie ist eine neurodegenerative Erkrankung, die durch eine der Krankheit eigene Degeneration zahlreicher Rückenmarksbahnen, hinterer Spinalnervenwurzeln und peripherer Nerven gekennzeichnet ist<sup>51</sup>. Die Ganglien der Hinterwurzel atrophieren stark, was mit einem Verlust der großen sensorischen Neuronen einhergeht. Dies wird gefolgt von einer Degeneration der sensorischen columna posterior, den auf- und absteigenden spinocerebellären Bahnen sowie den großen sensorischen Fasern in peripheren Nerven<sup>52</sup>. Zudem kommt es zu ei-



nem Funktionsverlust des Nucleus dentatus im Cerebellum, der auch zum Fortschreiten der Erkrankung beiträgt<sup>53</sup>.

Die Pathologie der Friedreich Ataxie ist im Vergleich zu anderen Ataxieformen sehr unterschiedlich. Bei der Erkrankung liegt ein mutiertes Gen auf Chromosom 9q13-q21.1 vor<sup>54</sup>. Dieses Gen codiert das 210-Aminosäurenprotein Frataxin<sup>52</sup>. Bei den Patienten kommt es meist zu einer großen GAA-Triplet-Repeat Expansion innerhalb des ersten Introns des Frataxingens<sup>52</sup>. Die mRNA von Frataxin kommt am häufigsten im Herzen, dem Gehirn, dem Rückenmark, der Leber, im Skelettmuskel sowie im Pankreas vor (absteigende Konzentration)<sup>55</sup>. Die genaue Funktion dieses Proteins ist noch nicht abschließend geklärt. Jedoch konnte nachgewiesen werden, dass Friedreich Ataxie Patienten einen Mangel an Frataxin aufweisen. Bei Versuchen, bei denen das frataxinomologe Gen YFH1 in Hefezellen ausgeschaltet wurde, kam es zum Verlust der oxidativen Phosphorylierung und der mitochondrialen DNA. Zudem kam es zu einer 10-fachen Akkumulation von Eisen in den Mitochondrien<sup>56</sup>. Es konnte zudem nachgewiesen werden, dass Frataxin an den frühen Schritten der Eisen-Schwefel Cluster Bildung beteiligt ist<sup>57</sup>. Aufgrund dieser Beobachtung geht man davon aus, dass Frataxin ein mitochondriales Eisenchaperon ist und so das Eisen bioverfügbar macht.

### ***1.3.3. Stand der Wissenschaft und Therapieoptionen***

Derzeit gibt es keine kurativen Behandlungsoptionen der Friedreich'schen Ataxie. Sie ist ständig progredient. Je länger der GAA-Repeat auf dem Chromosom ausfällt, desto schwerwiegender und schneller ist der Krankheitsverlauf. Auch der Beginn der Friedreich Ataxie hängt von der sog. „Repeatlänge“ ab<sup>58</sup>.

Um den neurologischen und klinischen Verlauf der Krankheit und den Erfolg einer möglichen Therapie zu messen, wurden zwei Bewertungssysteme geschaffen. Zum einen die „International Cooperative Ataxia Rating Scale“ (ICARS)<sup>59</sup> sowie zum anderen die „Friedreich Ataxis Rating Scale“ (FARS)<sup>60</sup>. Der kardiale Verlauf wird durch diese Bewertungssysteme aber nicht erfasst.

Da das fehlende Frataxin-Protein zu Defiziten im mitochondrialen Eisenstoffwechsel führt, wird in modernen Therapieansätzen versucht dieses Defizit zu lindern

oder gar zu beheben. Es kommen Radikalfänger, Verstärker der mitochondrialen Funktion sowie Eisenchelatoren zum Einsatz<sup>13</sup>.

Einer dieser Ansätze ist die Kombination des Coenzym Q<sub>10</sub>, einem potenten Antioxidans sowie Elektronentransporter, mit dem Vitamin E, welches auch ein Antioxidans ist. Beide Präparate sind auch in Deutschland ohne Rezept frei erhältlich. Das Ergebnis einer nicht placebokontrollierten Studie mit 2.100 IU Vitamin E sowie 400mg Coenzym Q<sub>10</sub> ergab, dass es nach sechs Monaten zu einer Verbesserung des kardialen wie auch muskuloskeletalen Stoffwechsel kam<sup>61</sup>. Diese Verbesserung konnte auch weitere 47 Monate aufrechterhalten werden. Die Haltung, der Gang sowie die Handfertigkeit verschlechterten sich trotz Therapie weiter<sup>62</sup>.

Ein weiterer vielversprechender Ansatz ist der Wirkstoff Idebenone, der zu einem Rückgang der in der Echokardiographie gemessenen kardialen Hypertrophie führte. Weitere Ausführungen zu dieser Substanz finden Sie im Abschnitt 0.

Patienten, bei denen es zu Herzrhythmusproblemen kommt, werden mit antiarrhythmischen Medikamenten (z.B.  $\beta$ -Blocker oder Calciumkanalblockern) versorgt<sup>13</sup>. Bei manifestem Diabetes mellitus muss eine orale hypoglykämische bzw. eine Insulin-Therapie erwogen werden<sup>13</sup>.

Um Kontrakturen und einer eingeschränkten Extremitätenmobilität vorzubeugen, ist eine regelmäßige Physiotherapie ratsam<sup>63</sup>. Bei manifester Skoliose sollte eine korrigierende Operation erwogen werden<sup>64</sup>. Diese hat aber keinerlei Einfluss auf die Lebenserwartung oder die Progression der zugrunde liegenden Erkrankung. Je nach Ausprägung und Schwere des Leidens sind neben der neurologischen Betreuung regelmäßige Untersuchungen durch einen Kardiologen, Augenarzt sowie Orthopäden angezeigt.

#### ***1.3.4. Der Wirkstoff Idebenone***

Der Wirkstoff Idebenone ist ein synthetisch hergestellter Abkömmling des Coenzym Q10 und wurde in verschiedenen Studien an Patienten mit Friedreich Ataxie getestet. Unter einer Niedrigdosistherapie kam es in sechs Studien zu einer Reduktion der kardialen Hypertrophie<sup>15,17-19,65,66</sup>, wovon aber nur eine Untersuchung eine placebokontrollierte, doppelt-verblindete Studie war<sup>65</sup>. Eine Studie mit hohen Dosen (360 mg/d), welche nur eineinhalb Monate dauerte, führte zu negativen Ergebnissen<sup>67</sup>. Die kardiale Funktion wurde bei zwei Studien zusätzlich zur kardialen Hypertrophie gemessen, wobei diese sich verbesserte<sup>17,18</sup>. Bei einer Untersuchung von Ribai und Kollegen an 61 Friedreich-Ataxie-Patienten kam es zwar zu einem signifikanten Rückgang der linksventrikulären Masse, aber gleichzeitig verschlechterte sich auch die Ejektionsfraktion<sup>15</sup>. Die Ergebnisse der Studien hinsichtlich der klinischen Auswirkung bei den Patienten sind uneinheitlich (Tabelle 1-1).

Autor	n	Dauer	Dosis	Typ	Kardiale Auswirkung			Klinische Auswirkung	
					LVMI	Kard. Funktion	ICARS	Motorische Auswirkung	ADL Score
Rustin et al. (1999) <sup>66</sup>	3	4-9	5 mg/kg/d	NV	Sign. Verbess.	Nicht getestet	Nicht getestet	Nicht getestet	Nicht getestet
Schöls et al. (2001) <sup>67</sup>	9	1,5	360 mg/d	DV	Keine Verbess.	Keine Verbess.	Keine Verbess.	Keine Verbess.	Nicht getestet
Hausse et al. 2002) <sup>18</sup>	38	6	5 mg/kg/d	NV	Sign. Verbess.	Sign. Verbess.	Nicht getestet	Nicht getestet	Nicht getestet
Artuch et al. (2002) <sup>68</sup>	9	12	5 mg/kg/d	NV	Keine Verbess.	Nicht getestet	Sign. Verbess.	Nicht getestet	Nicht getestet
Mariotti et al. (2003) <sup>65</sup>	29	12	5 mg/kg/d	DV	Sign. Verbess.	Nicht getestet	Nicht getestet	Nicht getestet	Nicht getestet
Buyse et al. (2003) <sup>17</sup>	8	12	5 mg/kg/d	NV	Sign. Verbess.	Sign. Verbess.	Nicht getestet	Nicht getestet	Nicht getestet
Arnold et al. (2006) <sup>69</sup>	20	Einige	5-10 mg/kg/d	NV	Nicht getestet	Nicht getestet	Sign. Verbess.	Sign. Verbess.	Nicht getestet
Di Pospero et al. (2006) <sup>70</sup>	48	6	5/15/45 mg/kg/d	DV	Noch unbe- kannt	Noch unbe- kannt	Sign. Verbess.	Sign. Verbess.	Sign. Verbess.
Ribai et al. (2007) <sup>15</sup>	104	6-84	5 mg/kg/d	NV	Sign. Verbess.	Keine Verbess.	Keine Verbess.	Nicht getestet	Nicht getestet
Pineda et al. (2008) <sup>19</sup>	24	36-60	5-20 mg/kg/d	NV	Sign. Verbess.	Sign. Verbess.	Sign. Verbess.	Nicht getestet	Nicht getestet

Tabelle 1-1: Übersicht von Studien zum Erfolg der Idebenonetherapie bei Patienten mit Friedreich Ataxie (Modifiziert nach <sup>13</sup>).

Legende: n: Anzahl der eingeschlossenen Patienten; Dauer: Angabe in Monaten; LVMI: Links ventrikulärer Masseindex; ICARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale; ADL Score: Aktivitäten des täglichen Lebens; Typ: NV: Nicht-verblindete Studie; DV: Doppelt-verblindete Studie.

Da es bei den zuvor beschriebenen Studien zu keiner Verbesserung der neurologischen Symptome gekommen ist, wurde eine neue Studie gestartet, die auch unter dem Namen NICOSIA bekannt wurde. Der Zweck der Untersuchung war, den Nachweis zu erbringen, dass die Patienten eine hohe Behandlungsdosis (15 mg/kg/d bzw. 45 mg/kg/d) mit Idebenone tolerieren. Es handelte sich um eine Phase-II Studie an einem Zentrum, die einen 6-monatigen Beobachtungszeitraum aufwies, sowie randomisiert, placebokontrolliert und doppelt-verblindet war. Sie umfasste 48 Patienten mit genetisch gesicherter Friedreich Ataxie. In der gesam-

ten Verumgruppe zeigte sich keine signifikante Verbesserung des ICARS gegenüber der Placebogruppe. In einer Subgruppe, die Patienten im Rollstuhl ausschloss, zeigte sich hingegen eine signifikante Verbesserung des ICARS<sup>71</sup>.

Aufgrund der Ergebnisse dieser NICOSIA Studie wurde das Medikament Idebenone in Kanada zugelassen. Es wird dort unter dem Handelsnamen „Catena“ durch die Firma „GMD Distributing Inc.“ vertrieben. Hersteller ist die Schweizer Firma „Santhera Pharmaceuticals“<sup>72</sup>.

Das Medikament ist in Kanada in Tablettenform erhältlich, die 150 mg des Wirkstoffes Idebenone enthalten. Bisher wurde die Verträglichkeit des Medikaments bei Erwachsenen und Jugendlichen (8-18 Jahren) getestet und für diese Altersgruppe zugelassen. Spezielle Tests bei Kindern bis acht Jahren, Schwangeren, Stillenden oder Menschen über 65 Jahren stehen noch aus, weswegen es hierzu bisher keine Erfahrungswerte gibt. „Catena“ ist bei Patienten kontraindiziert, die eine schwere Nierenfunktions- oder eine mittelschwere Leberfunktionsstörung haben.

Als Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Studien bis ins Jahr 2007 weltweit 64 schwere Nebenwirkungen verzeichnet. 23 dieser Patienten hatten eine Anämie. Bei neun anderen Patienten fanden sich von der Norm abweichende Leberfunktionswerte. Es wird deshalb empfohlen, vor Therapiebeginn eine Zählung der Blutzellen durchzuführen sowie die Leberparameter zu bestimmen. Diese diagnostischen Maßnahmen sollten dann einen, drei und sechs Monate nach Therapiebeginn oder Dosiserhöhung wiederholt werden. Danach ist eine halbjährliche Kontrolle ausreichend<sup>72</sup>.

Das Medikament „Idebenone“ sollte aufgrund der gesteigerten Bioverfügbarkeit zum Essen eingenommen werden. Die Tabletten sollen nicht geteilt oder gekaut werden. Anhand der ersten Studienergebnisse wurde ein Therapieschema für eine Niedrigdosis- bzw. Hochdosistherapie entwickelt.

In den USA sowie der Europäischen Union wurden im Gegensatz zu Kanada durch die jeweils zuständigen Behörden weitere Studien gefordert, die die Ergebnisse der NICOSIA-Studie untermauern sollten. Daraufhin wurden zwei Phase III Studien

initiiert. In der EU die MICONOS-Studie (Mitochondrial Protection With Idebenone In Cardiological Or Neurological Outcome Study) mit angepeilten 204 Teilnehmern sowie in den USA die IONIA-Studie (Idebenone effects On Neurological ICARS Assessments) mit mindestens 70 Teilnehmern, die nicht an den Rollstuhl gebunden sind. Details zur MICONOS Studie findet sich im Abschnitt 0 dieser Arbeit.

Im Mai 2009 teilte der Hersteller von Idebenone (Santhera Pharmaceuticals Holding AG, Liestal, Schweiz) mit, dass bei der IONIA Studie in den USA der primäre Endpunkt der Studie, eine signifikante Verbesserung des ICARS bzw. des FARS Scores gegenüber der Placebothherapie nicht erreicht worden ist<sup>73,74</sup>. Im Mai des darauffolgenden Jahres gab der Hersteller bekannt, dass auch bei der MICONOS Studie der primäre Endpunkt – eine Verbesserung des ICARS Scores im Vergleich zur Basisuntersuchung – nicht erreicht werden konnte. Auch die sekundären Endpunkte (Veränderung des FARS Scores sowie der wichtigsten kardialen anatomischen sowie funktionalen Parameter) zeigten keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Placebogruppe<sup>75</sup>.

Es finden derzeit auch weitere Studien mit dem Wirkstoff Idebenone statt, bei denen dessen Wirksamkeit beim MELAS Syndrom, bei der Leberschen hereditären Optikusneuropathie, der Duchenneschen Muskeldystrophie sowie der progressiven multiplen Sklerose getestet wird<sup>16</sup>.

## **1.4. Friedreich-Ataxie- Therapiestudie mit Idebenone**

### **1.4.1. Beschreibung**

Die an der Friedreich'schen Ataxie leidenden Patienten, die für diese Promotion ausgewählt wurden, sind im Rahmen einer multizentrischen Phase III Studie (MICONOS-Studie)<sup>76</sup>, die doppelt verblindet, randomisiert und placebokontrolliert ist, an der Medizinischen Klinik I der Universität Würzburg kardiologisch untersucht worden. Dabei wird die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des Medikamentes „Idebenone“ in drei verschiedenen Dosierungen (360 mg, 900 mg oder 2.250 mg für Patienten über 45 kg Körpergewicht bzw. 180 mg, 450 mg oder 1.350 mg für Patienten unter 45 kg Körpergewicht [Mengen pro Tag]) sowie einem Placebo in einem Zeitraum von 12 Monaten bei Patienten mit einer genetisch gesicherten Friedreich Ataxie getestet. Eine Entblindung erfolgte nicht im Rahmen dieser Promotion. Der primäre Endpunkt der Untersuchung ist die Veränderung des ICARS Scores<sup>59</sup> im Vergleich zur Basisuntersuchung. Die sekundären Endpunkte sind:

- Die Veränderung des FARS Scores<sup>60</sup>
- Der Anteil der Patienten, deren ICARS Score sich verbessert,
- Anteil der Patienten, bei denen sich die linksventrikulären Spitzen-Strainraten verbessern oder es zu einer Reduktion der linksventrikulären Masse kommt
- Veränderung der systolischen Spitzenstrainrate zwischen der Basisuntersuchung und der V7 Untersuchung
- Veränderung der Spitzenarbeitskraft

Die Studie wird durch die Firma „Bio-Imaging Technologies B.V.“ mit Sitz in Leiden, Niederlande, betreut. Auftraggeber ist der Pharmahersteller „Santhera“.

Die Studienteilnehmer müssen zu folgenden Zeitpunkten Herzuntersuchungen in Würzburg oder Berlin durchführen lassen:

- Screening/Baseline Untersuchung – 4 Wochen vor Behandlungsbeginn
- Visit 5 (6. Behandlungsmonat) mit einer Toleranz von +/- 2 Wochen
- Visit 7 (12. Behandlungsmonat) mit einer Toleranz von +/- 2 Wochen

Neben diesen drei Untersuchungsterminen in den beiden genannten kardiologischen Abteilungen werden die Teilnehmer in einem von 13 Studienzentren (7 in Deutschland, 2 in England, jeweils eines in Belgien, Frankreich, den Niederlanden sowie in Österreich) betreut. Hier sind acht Untersuchungstermine zur Kontrolle des neurologisch klinischen Verlaufes in einem Zeitraum von 12 Monaten vorgesehen.

#### **1.4.2. *Teilnahmekriterien***

Es gelten für die MICONOS-Studie folgende Einschlusskriterien:

- Genetische Diagnose einer Friedreich'schen Ataxie
- Alter von mindestens 8 Jahren und mehr als 25 Kilogramm Körpergewicht
- Negativer Urin-Schwangerschaftstest

Folgende Ausschlusskriterien werden angewandt:

- Behandlung mit Idebenone oder Coenzym Q10 in den letzten vier Wochen vor Aufnahme in die Studiengruppe
- Schwangerschaft und/oder Stillen
- Klinisch signifikante Blutbildveränderungen
- Aktueller oder vorausgegangener Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch



## 1.5. Kardiale Veränderungen im Rahmen der Kardiomyopathie

### 1.5.1. Allgemeines

Wie schon Nicolaus Friedreich bei seinen ersten Untersuchungen bemerkt hat, kommt es bei Patienten mit Friedreich Ataxie zu Veränderungen am Herzen. Erstmals wurden im Jahre 1946 die Veränderungen histologisch beschrieben<sup>77</sup>. Weitere Untersuchungen schlossen sich an, wobei festgestellt wurde, dass ein großer Teil der Friedreich Ataxiepatienten eine asymmetrische septale Hypertrophie (ASH) sowie eine dynamische linksventrikuläre obstruktive Ausflussobstruktion aufweisen – typische Symptome einer Hypertrophen Kardiomyopathie (HCM)<sup>78-83</sup>. Die HCM ist eine genetische Erkrankung, die in >50% familiär auftritt und autosomal-dominant mit inkompletter Penetranz vererbt wird. Es sind über 200 Mutationen in 14 Genloci bekannt, aber 2/3 der Fälle verteilen sich auf die drei häufigsten Gene<sup>84</sup>. Es wurde damals angenommen, dass die Patienten zusätzlich zur neurologischen Symptomatik eben diese HCM entwickelten. Im Jahre 1982 wurde von Gottdiener und Kollegen eine Studie veröffentlicht, die nachgewiesen hat, dass bei erstgradigen (n=15) Verwandten von Friedreich-Ataxie Patienten keine signifikanten kardialen Veränderungen der HCM-typischen Parameter vorlagen. Bei den an Friedreich-Ataxie leidenden Patienten hingegen konnten kardiale Veränderungen nachgewiesen werden<sup>85</sup>. Diese Studie zeigte, dass die kardialen Veränderungen am Herzen nicht auf eine HCM im engeren Sinne zurückzuführen sind, da sonst die Verwandten ersten Grades, zumindest in einigen Fällen, eine HCM hätten aufweisen müssen.

Aufgrund neuer molekulargenetischer Forschungsergebnisse in der Kardiologie sowie neu entdeckter Krankheiten erfolgte zuletzt im Jahre 2006 durch die American Heart Association (AHA) ein Vorschlag zur Einteilung von Kardiomyopathien<sup>86</sup>, der die Klassifikation der WHO aus dem Jahre 1995 erweiterte sowie modifizierte<sup>87</sup>. In dieser AHA Einteilung werden die kardialen Veränderungen im Rahmen der Friedreich Ataxie als „sekundäre Kardiomyopathie neuromuskulärem Ursprungs“ klassifiziert. Die HCM ist eine relativ häufig vorkommende (1:500 in

der Bevölkerung) primäre Kardiomyopathie und wird autosomal-dominant vererbt. Die HCM wird in einigen Artikeln über die kardialen Veränderungen bei der Friedreich Ataxie synonym mit dem eigentlich richtigen Terminus sekundäre Kardiomyopathie neuromuskulärem Ursprungs gebraucht. Für die Diagnose dieser Friedreich Ataxie assoziierten Kardiomyopathie gibt es bisher keine eindeutigen Kriterien. Je älter die Patienten sind, desto mehr nahm die linksventrikuläre Hypertrophie ab<sup>88</sup>.

Bei einem Teil der Patienten kommt es auch zu pathologischen EKG Veränderungen<sup>40,85</sup>. Es handelt sich um unspezifische ST-Streckenveränderungen, T-Wellen Veränderungen, Veränderung des Lagetyps, Vorhofflimmern sowie ektope Vorhoferregungen.

Zum Teil klagen die Patienten auch über eine Angina Pectoris Symptomatik, bei denen teilweise eine Stenose der Koronararterien nachgewiesen werden konnte<sup>89,90</sup>. Die Häufigkeit, der Zusammenhang sowie die Bedeutung dieser Stenosen bei Friedreich Ataxie Patienten ist bis heute nicht geklärt und umstritten<sup>50</sup>.

Bei einer Kardiomyopathie kann es auch zu Veränderungen der Herzwandbewegung kommen, die zu einer höheren Rate an kardiovaskulären Ereignissen sowie auch Todesfällen führt<sup>91</sup>. Insbesondere kommt es bei der inflammatorischen sowie der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie, die eine seltene Erbkrankheit darstellt, zu regionalen Herzwandbewegungsstörungen<sup>86</sup>. Das Ausmaß kann echokardiografisch anhand des „Wall Motion Score Indexes“ quantifiziert werden<sup>92</sup>.

### **1.5.2. Kardiale Veränderungen bei Friedreich Ataxie Patienten**

In der Vergangenheit wurden zur Diagnostik kardialer Veränderungen meistens verschiedene ultraschallgestützte Verfahren eingesetzt. Fast immer wurden dabei folgende Parameter erfasst:

- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
- Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
- Interventrikuläre Septumdicke
- Dicke der linksventrikulären Hinterwand
- Linksventrikulärer Masseindex
- Verlagertes Mitralklappensegel

Zudem wurde 2003 erstmals durch Weidemann und Kollegen gezeigt, dass die „Strainrate-Methode“ signifikante Unterschiede in der regionalen Deformierung und deren Geschwindigkeit bei Friedreich Patienten im Vergleich zu gleichaltrigen Probanden nachweisen kann<sup>93</sup>.

Ebenso wurde nachgewiesen, dass man das Ausmaß kardialer Veränderungen bei der Friedreich Ataxie auch per MRT belegen kann<sup>88</sup>. So konnte mittels MRT demonstriert werden, dass es in 29% der Fälle zu einer kardialen Hypertrophie sowie in 40% der Fälle zu einer Septumverdickung kam. Bei denselben Patienten wurde im Rahmen derselben Studie ebenfalls eine Herzechokardiographie Untersuchung durchgeführt, die bei nur 6% der Patienten einen pathologischen linksventrikulären Masseindex sowie bei 7% der Patienten einen erhöhten Sokolow-Lyon Index nachgewiesen hat. Die untersucherabhängige Variabilität lag bei 18,5% bei der Ultraschalluntersuchung, beim MRT bei 8,4%.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Patienten**

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden die Untersuchungsergebnisse von 18 MICONOS-Studienteilnehmern, die zufällig aus dem Gesamtstudienteilnehmerkollektiv ausgewählt wurden, in einer Substudie analysiert. Es erfolgte keine Entblindung in Hinsicht auf die Zugehörigkeit der Patienten zur Verum- oder Placebogruppe. Es gibt 2 Patientengruppen.

In der ersten Gruppe befinden sich 12 Patienten, bei denen bei allen drei Untersuchungen (Baseline, Visit 5 sowie Visit 7) eine Tissue Phase Mapping Sequenz aufgezeichnet worden ist und es somit möglich ist einen Verlauf zu dokumentieren. In der zweiten Gruppe befinden sich 18 Patienten, bei denen die Ergebnisse der Visit 5 Untersuchungen vorliegen. Sie besteht aus 12 Patienten aus der Vergleichsgruppe sowie sechs weitere Patienten bei denen keine Baselineuntersuchung vorlag. Die Gründe für die unvollständige Teilnahme der Patienten an der kompletten Studie (Base, Visit 5 und Visit 7) sind, dass Patienten teilweise die weitere Teilnahme an der Studie ablehnten, der Untersuchung mit der Tissue Phase Mapping (TPM) Sequenz widersprachen, es technische Probleme gab oder die Daten aufgrund von Bewegungsartefakten nicht auswertbar waren.

### **2.1.1. Patientenverlaufsgruppe**

Nachfolgend soll ein Überblick über die erste Patientengruppe gegeben werden. Von allen hier genannten 12 Patienten liegen jeweils drei Tissue Phase Mapping Sequenzen vor. Das Durchschnittsalter der Patienten bei der Baseline-Untersuchung liegt bei 21,4 Jahren.

Patienten-ID	Alter bei Baselineuntersuchung (Jahre)	Geschlecht
203 024	11	Männlich
201 005	15	Männlich
206 025	15	Männlich
205 003	16	Männlich
206 023	18	Weiblich
206 020	18	Männlich
201 012	19	Männlich
203 016	20	Männlich
201 009	22	Männlich
206 021	27	Männlich
206 030	34	Männlich
203 022	42	Männlich

Tabelle 2-1: Details der Patienten in der Verlaufsgruppe

### **2.1.2. Patientenvergleichsgruppe**

In diese Gruppe wurden zusätzlich zur Gruppe 1 diejenigen Patienten eingeschlossen, bei denen nur bei der ersten und zweiten Kontrolluntersuchung eine TPM-Sequenz erhoben wurde. Das Durchschnittsalter beträgt 23,1 Jahre.

Patienten-ID	Alter bei erster Kontrolluntersuchung (Jahre)	Geschlecht
201 002	16	Weiblich
202 009	17	Männlich
203 001	22	Männlich
201 001	26	Weiblich
202 004	29	Männlich
203 002	48	Männlich

Tabelle 2-2: Zusätzliche Patientendetails für die Vergleichsgruppe

## 2.2. Probanden

Da die TPM-Technologie in Würzburg bisher nicht verwendet wurde, existierte kein herzgesundes Probandenkollektiv, welches am selben MRT wie die Patienten aufgenommen worden war. Deswegen wurden zur Validierung insgesamt 18 gesunde Probanden mit einer TPM-Sequenz untersucht. Die Untersuchung einer Probandin konnte aufgrund technischer Probleme für die weitere Auswertung nicht verwendet werden. Nachfolgende Tabelle soll einen Überblick über die Probanden geben. Von allen Probanden existiert auch ein transthorakales Echokardiogramm, das eine kardiale Normalfunktion nachweist.

Name	Alter bei Untersuchung (Jahre)	Geschlecht
L., N.	25	Männlich
K., C.	24	Weiblich
S., R.	25	Weiblich
G., I.	24	Männlich
K., S.	24	Männlich
H., B.	24	Männlich
S., M.	24	Männlich
R., T.	24	Weiblich
M., A.	23	Weiblich
V., A.	23	Weiblich
W., S.	22	Weiblich
R., V.	19	Weiblich
H., H.	16	Weiblich
R., J.	15	Weiblich
K., M.	14	Männlich
H., F.	14	Männlich
K., F.	11	Männlich

Tabelle 2-3: Übersicht der Probanden

Das Durchschnittsalter der Probanden zum Untersuchungszeitpunkt betrug 20,6 Jahre.

Das Ausschlusskriterium für Probanden ist das Vorhandensein kardialer Vorerkrankungen in der Anamnese.

Bei den Probanden handelt es sich um Studenten, Schüler oder Auszubildende, die sich freiwillig dieser Studie zur Verfügung gestellt haben. Bei minderjährigen Probanden lag die Unterschrift der/des Erziehungsberechtigten vor. Jeder Proband bekam vor der Untersuchung eine ausführliche Aufklärung über die geplante Untersuchung sowie eine Einwilligungserklärung. Die Teilnahme von gesunden, auch minderjährigen, Probanden wurde durch die lokale Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt.

## **2.3. MRT-Untersuchungsprotokoll**

### ***2.3.1. Tissue Phase Mapping***

Für die vorliegende Arbeit wurden MRT-Bilddatensätze mit einer neu entwickelten Phasenkontrastsequenz aufgenommen. Sie erfasst objektiv und reproduzierbar globale und regionale Bewegungsgeschwindigkeiten der Herzwand<sup>94</sup>. Sämtliche Messungen erfolgten mithilfe eines respiratorischen Navigators, sodass die Patienten während der Untersuchung frei atmen konnten. Durch diese Maßnahme beträgt die zeitliche Auflösung 13,8 ms<sup>12</sup>. Die Sequenz wurde durch Mitarbeiter der Abteilung Medizin Physik der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Freiburg entwickelt. Nachfolgend wird auf die Details der Sequenz eingegangen. Die MR-Phasenkontrastbildgebung findet auch im Bereich der Phasenkontrast-Angiographie (PCA) Verwendung.

Die Phasenkontrasttechnik beruht auf dem Prinzip, dass das MR-Signal von bewegten Messobjekten eine zusätzliche Signalphase erhält, die direkt proportional zur Objektgeschwindigkeit ist. Statisches Gewebe generiert keine zusätzliche Signalphase. Dazu muss man spezielle Gradientenfelder anlegen, sodass am Ende die Geschwindigkeitskomponenten einzelner Pixel extrahiert und räumlich zugeordnet werden können<sup>12</sup>. Gegenüber anderen Verfahren besteht ein Vorteil der TPM-Technik im nicht vorhandenen T1-Zerfall sowie der direkten pixelweisen Abbildung von Geschwindigkeiten. Ein Nachteil der reinen TPM-Sequenz ist die geringe



zeitliche Auflösung von minimal etwa 60 bis 100 ms sowie eine lange Atemruhephase, die gerade für kardiovaskulär erkrankte Patienten zu lang sein kann<sup>95</sup>. Deswegen wurde von Jung und Kollegen das TPM-Verfahren mit einer Navigator-technologie verknüpft, die Phasenkontrastaufnahmen während freier Atmung ermöglicht<sup>94</sup>.

Die TPM-Datensätze werden mit einer im k-Raum segmentierten Gradientenechosequenz (TR=6,9 ms, flip angle = 15°, Bandbreite = 650 Hz/pixel) aufgenommen. Die Pixelgröße beträgt 1,3 mm x 1,3 mm (96 x 256 Matrix, die auf 192 x 256 interpoliert wurde). Die Geschwindigkeitskodierung erfolgt durch das Hinzufügen eines bipolaren Gradienten mit einem venc von 15 cm/s in-plane sowie 25 cm/s through-plane, die bei Geschwindigkeiten bei der Normalbewegung des linken Ventrikels auftreten. Die Schicht wird in Kurzachsorientierung gelegt; ihre Dicke beträgt 8 mm.

Für den Navigator wurden zwei Echos pro Herzzyklus in Verbindung mit einer Aufnahme in der Mitte sowie am Ende des Herzzyklus ausgeführt. Der Herzzyklus wird in zwei voneinander unabhängige Datenblöcke aufgeteilt. Dies ermöglicht eine höhere Effizienz und kürzere Untersuchungsdauer. Der Navigator wird auf die kaudale Spitze des Diaphragmas positioniert. Sobald sich das Diaphragma für mindestens drei aufeinanderfolgende Echoblöcke in einem 6 mm breiten Akzeptanzbereich befindet, werden diese Echoblöcke bis auf den ersten und letzten für die weitere Datenauswertung akzeptiert.

Um eine höhere zeitliche Auflösung zu erreichen werden die vier Serien (eine Magnitudenreferenzszenen sowie drei bewegungssensitive Szenen) in aufeinanderfolgenden Herzzyklen aufgenommen.

### **2.3.2. Technische Ausstattung**

Sämtliche Untersuchungen an Patienten sowie Probanden wurden an einem MR-Tomographen der Firma Siemens, Erlangen (Magnetom Vision mit einem Quantum-Gradientensystem) mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla im Gebäude C10 des Instituts für Röntgendiagnostik Würzburg durchgeführt.

### ***2.3.3. Verwendete Spulen***

Es wurden immer dieselben Spulen eingesetzt, die auch käuflich bei der Firma Siemens zu erwerben sind. Es handelt sich hierbei um zwei body-phased-array Spulen mit je sechs Kanälen, die auf den Brustkorb gelegt werden bzw. unter dem Patienten positioniert werden.

### ***2.3.4. Positionierung des Studienteilnehmers***

Der Studienteilnehmer wird in Rückenlage auf dem Untersuchungstisch platziert. Danach wird eine sechs Kanal body-phased arrayspulen über den Thorax des Patienten gelegt. Die integrierte Spine-Spule wird gegen eine weitere sechs-Kanal body-phased array Spule getauscht. Ferner wird darauf geachtet, dass sich der Körper des Studienteilnehmers gerade im Gerät befindet. Der Patient wird darauf hingewiesen, sich während der Untersuchung so wenig wie möglich zu bewegen.

### ***2.3.5. Untersuchungsabfolge***

Um sich einen Überblick über die Lage des Patienten im Scanner zu machen, wird als erstes ein sogenannter „scout“ gefahren.

Folgende Parameter werden für die Übersichtsaufnahmen am Gerät eingestellt, damit man standardisierte und qualitativ hochwertige Bilder akquirieren kann:

<b>Puls Sequenz</b>	2D SSFP: Steady State Free Precession (True FISP, balanced FFE, FIESTA)
<b>Schichtdicke</b>	Erwachsene: 8 mm Kinder: 6 mm
<b>Abstand zwischen den Schichten</b>	Erwachsene: 0 mm Kinder: 0 mm
<b>Zeitliche Auflösung</b>	≤ 50 ms
<b>flip angle</b>	40°- 60°
<b>FOV</b>	35 cm x 35 cm
<b>Matrix</b>	mindestens 192 x 256

Tabelle 2-4: MRT-Parameter für die Kurz- und Langachsendarstellungen

- Alle Scans werden in Atemruhelage am Patienten durchgeführt.
- Die RF-Empfangsspule wird so am Patienten angebracht, dass sich das Herz in der Mitte der Spule befindet
- Alle Untersuchungen werden EKG-getriggert durchgeführt. Hierzu wird ein 3-Punkt-EKG auf die Brust aufgeklebt. Es wird auf eine gute Sichtbarkeit der R-Zacke geachtet.

### 2.3.6. Planungsphase

Es wird ein axialer scout gefahren, gefolgt von einer geraden SSFP-Sequenz um einen morphologischen Überblick zu gewinnen.



Abbildung 2-1

Ausgehend von diesen geraden Bildern wird eine vertikale lange Achse aufgenommen. Hierzu wird eine senkrechte Linie geplant, die sich entlang der kompletten Längsachse des linken Ventrikels von der Spitze durch die Mitte der Mitralklappe erstreckt.

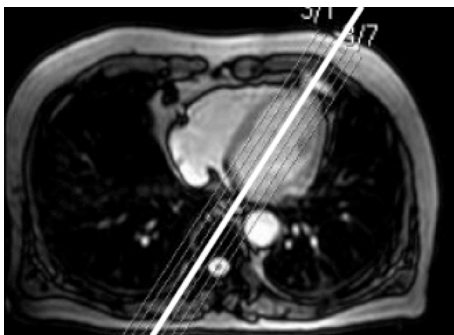


Abbildung 2-2



Abbildung 2-3

Senkrecht zur obliquen langen Achse (senkrecht zu einer gedachten Linie zwischen der Mitralklappe und der Herzspitze) wird eine Bilderserie von drei Schichten aufgenommen um Kurzachsbilder zu erhalten.

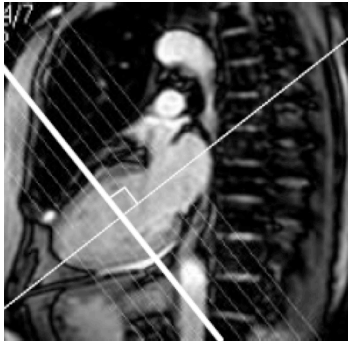


Abbildung 2-4

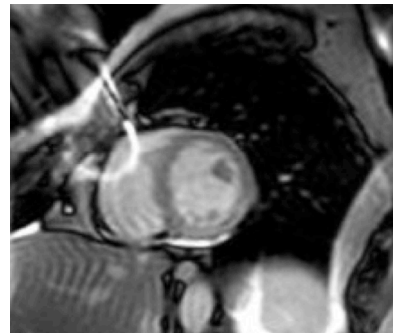


Abbildung 2-5

Auf diesen doppelt obliquen Kurzachsenbildern werden die wahren Vierkammer- und Zweikammerblicke geplant.

Der Vierkammerblick wird senkrecht zur kurzen Achse geplant, so dass er durch die Mitte des linken Ventrikels und den äußersten Rand des rechten Ventrikels geht. Man überprüft hierbei den Langachsenscout dahingehend, dass die Linie die Herzspitze schneidet. Wenn dies nicht der Fall ist, muss sie dementsprechend angepasst werden.

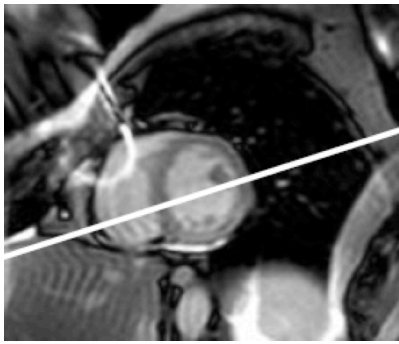


Abbildung 2-6

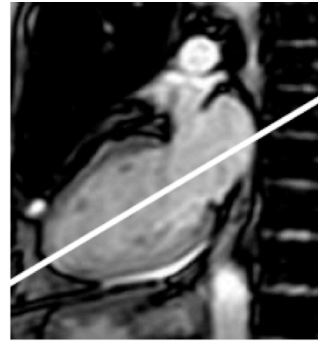


Abbildung 2-7



Abbildung 2-8

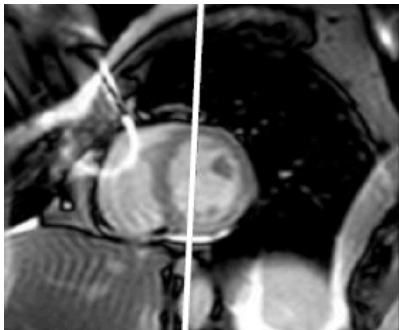


Abbildung 2-9

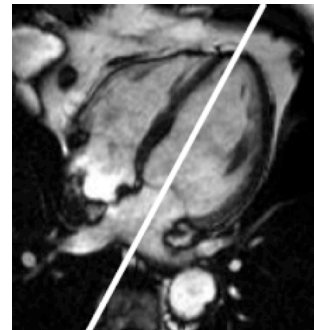


Abbildung 2-10



Abbildung 2-11

Für den 2-Kammerblick werden drei Schichten durch die Mitte des linken Ventrikels gelegt, parallel zum rechten Ventrikel. Auch hier muss man die Orientierung mithilfe des Langachsenscouts vergleichen und gegebenenfalls anpassen.

Die Kurzachsblicke sind so festgelegt, dass sie senkrecht zu den Langachsenbildern des 4-Kammerblickes stehen. Sie werden durch die Zweikammerblicke auf ihre Richtigkeit hin überprüft.

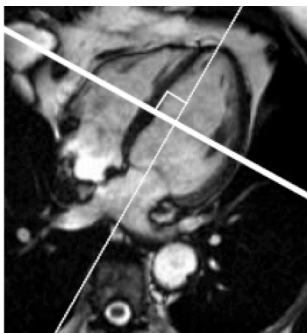


Abbildung 2-12



Abbildung 2-13

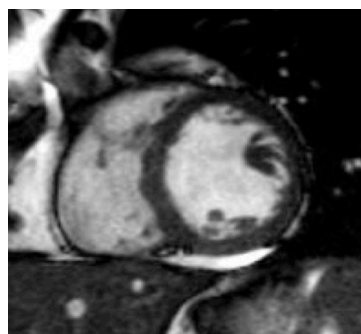


Abbildung 2-14

### **2.3.7. Untersuchungsphase**

Es folgt nach der Planungsphase die eigentliche Untersuchungsphase. Als erstes werden vom Herzen in Atemruhelage in der kurzen Achse sogenannte „Cine-Funktionsaufnahmen“ erstellt. Dabei wird die Ventrikelfunktion über mehrere Phasen über ein RR-Intervall dargestellt. Die erste Schicht wird im Bereich der Herzbasis aufgenommen (annulus mitralis) und die letzte Schicht soll die Herz-

spitze mit erfassen. Um eine vollständige Abdeckung der linken Herzkammer zu gewährleisten, wird auch noch eine zusätzliche basale bzw. apikale Schicht aufgenommen. Der Abstand der einzelnen Schichten untereinander beträgt 0 mm.

Es schließt sich die Untersuchung mit der TPM-Sequenz an. Im ersten Schritt werden ausgehend von der im ersten Teil der Untersuchung aufgenommenen Sequenz auf die Zwerchfellkuppe zwei sich dort treffende scouts „gelegt“. Es wird nun festgelegt, dass - sobald sich das Zwerchfell innerhalb eines 0,5 cm großen Spaltes in der Mitte eines 4-6 cm breiten Fensters befindet - eine Aufnahme des Herzens mithilfe der Tissue Phase Mapping Sequenz aufgenommen wird (Abbildung 2-15). Da sich das Diaphragma in einer langsameren Frequenz als das Herz bewegt, ist es möglich mithilfe des EKGs Daten des Herzens in allen geplanten 40 Herzphasen zu erhalten. Im nachfolgenden Beispiel lag der scout beispielsweise bei der Höhe 143. Es wurde pro Patient bzw. Proband maximal für 15 Minuten probiert den Scout richtig zu positionieren. Sollte trotz richtig positioniertem Scout es auch innerhalb von 30 Minuten nicht möglich gewesen sein, ausreichend viele TPM-Messungen zu erheben, wird die Untersuchung abgebrochen. Gleiches gilt für den Fall, dass der Patient/Proband einen Abbruch wünscht bzw. es zu medizinischen Komplikationen kommt.

Die gemessenen Untersuchungszeiten werden anhand der in den DICOM Bildern enthaltenen Uhrzeiten (Metadaten) vom ersten bis zum letzten akquirierten Bild ermittelt.



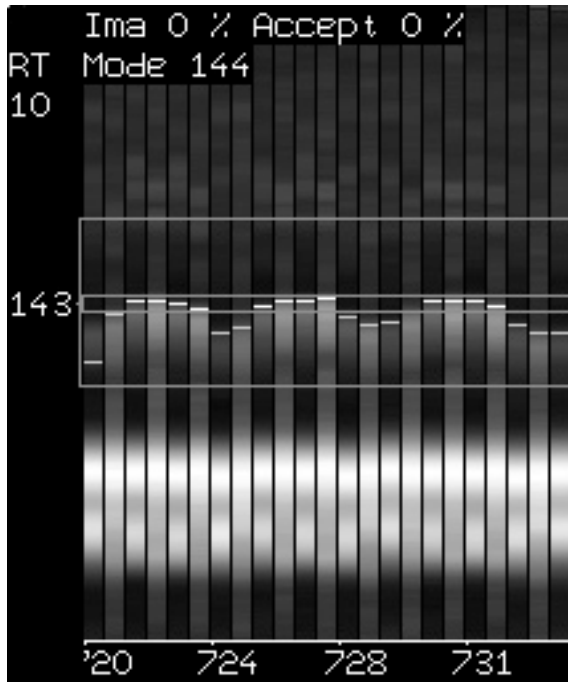


Abbildung 2-15: Lage des Scouts der Probandin R. S. auf Höhe 143. Alle erfassten Phasen werden durch einen dickeren weißen Strich dargestellt

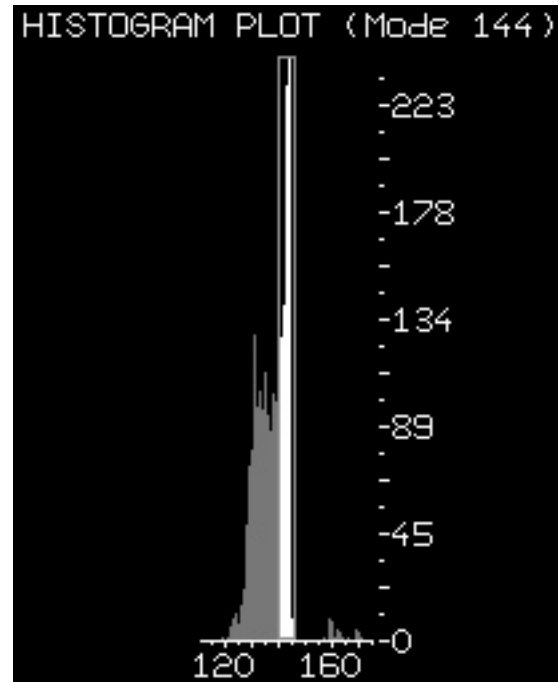


Abbildung 2-16: Histogramm-Plot der Probandin R. S. Es wird die Anzahl der Aufnahmen dargestellt, die sich in dem festgelegten Bereich befanden und verwertet werden konnten.

In einem zweiten Schritt schließt sich die Auswahl des Ortes der TPM-Messung an. Für die vorliegende Arbeit wurde bei den Probanden sowie Patienten eine mitt-ventrikuläre Lage der Messung gewählt.

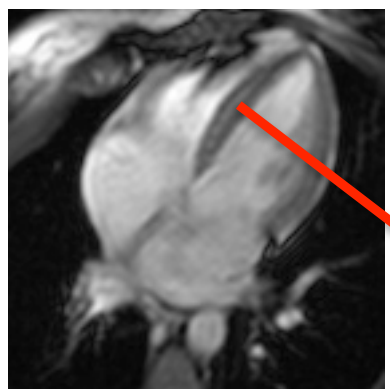


Abbildung 2-17: Exemplarische Darstellung der Lage der Schichtebene (roter Strich) der TPM-Sequenz bei der Probandin R. S.

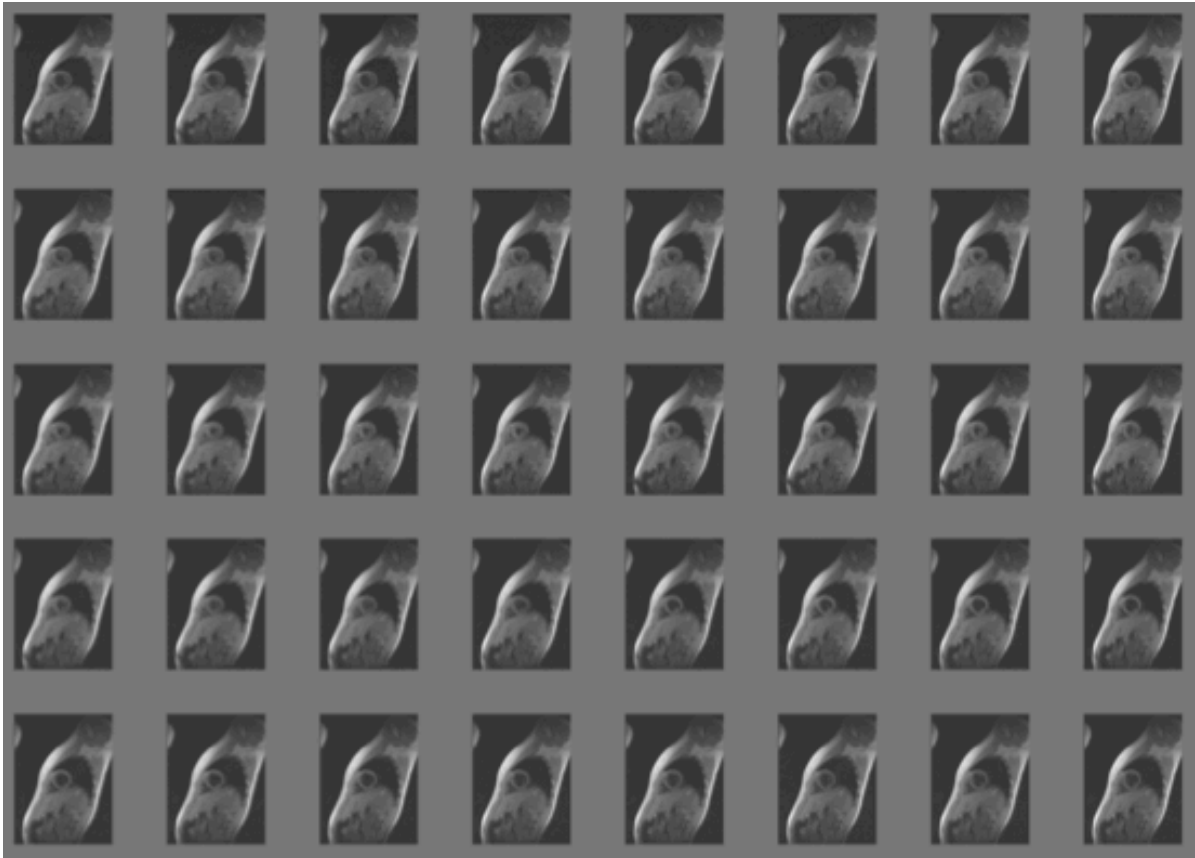


Abbildung 2-18: Magnitudenbilder der TPM-Sequenz einer Probandin über einen kompletten Herzzyklus in mittventrikulärer Darstellung.

## 2.4. Software

### 2.4.1. Vorbereitung

Die anhand der in Abschnitt 2.3 gewonnenen TPM-Daten wurden an der MRT Arbeitskonsole auf CDs gebrannt. Ein Medium enthält den kompletten Untersuchungsdatensatz zur Datensicherung; das andere enthält nur 160 Dateien – die durch die TPM-Sequenz gewonnenen Daten. Da der Herzzyklus in 40 Teile aufgeteilt wird, gibt es 40 Magnitudenbilder sowie pro Bewegungsrichtung jeweils 40 Phasenkontrastbilder (x-, y- und z-Achse). Im Anschluss wurde die CD mit den reinen TPM-Dateien in einen PC mit dem Linuxbetriebssystem „Suse“ eingelesen. Auf diesem Computer erfolgte die Umwandlung der Dateien in das standardisierte DICOM-Datenformat. Hierzu wurde ein Programm des Diplom-Informatikers Weng (Institut für Röntgendiagnostik, Universität Würzburg) genutzt. Im Anschluss erfolgte die Speicherung der Daten auf einem Datenserver im Netzwerk.

## 2.4.2. Cardiac Tool

Das eigentliche Programm zur Auswertung der Datensätze heißt Cardiac Tool und wurde von Herrn Dr. Bernd Jung (Medizin Physik, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Freiburg/Breisgau) entwickelt. Es ist in der Programmierumgebung von Matlab (The Mathworks Inc., Natick, Massachusetts, USA) geschrieben. Es wurde für die vorliegende Dissertation auf einem virtuellen Windows 2000 Rechner installiert, der auf einem Macbook (Apple) innerhalb des Programms „VMware Fusion“ gestartet wurde.

Die Daten werden zur Auswertung vom Netzwerklaufwerk eingelesen, zur Berechnung der linksventrikulären Konturen segmentiert und danach in ein herzintrinsisches Koordinatensystem transformiert. Die Auswertung erfolgt in einem separaten Dialog. Nachfolgend Bildschirmabbildungen der Software und Beschreibungen der exakten Vorgehensweise:

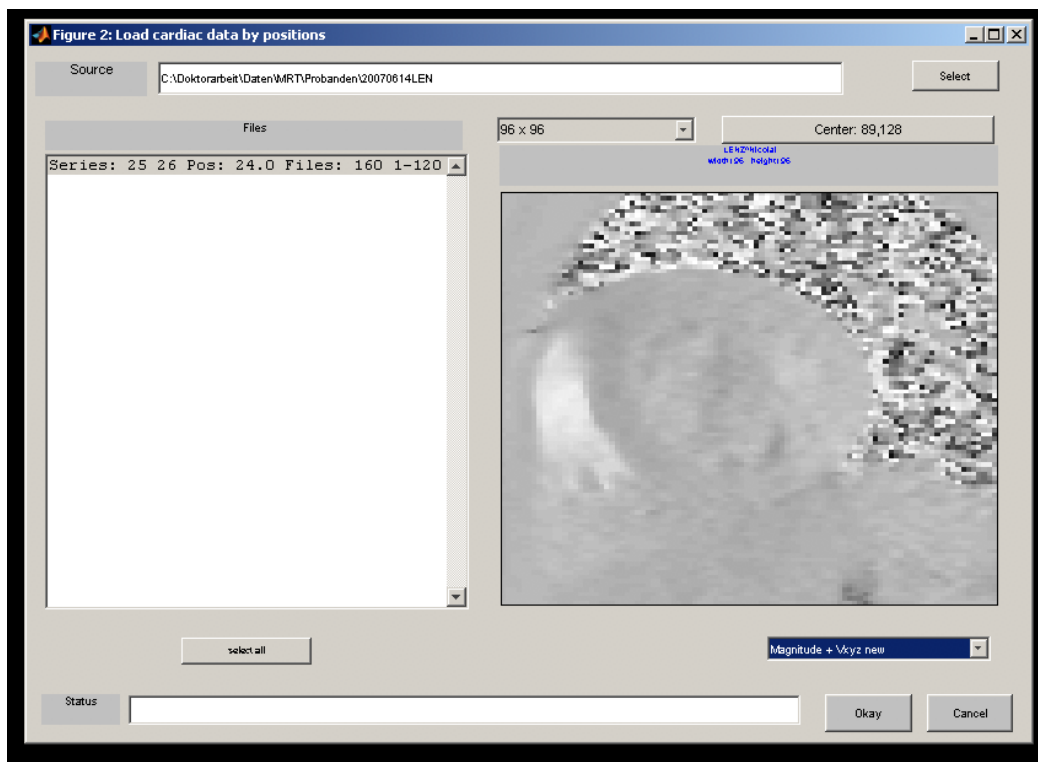


Abbildung 2-19: Ansicht bei Auswahl des Importpfades. Abbildung des Probanden N. L.

Im hier vorliegenden Dialog (Abbildung 2-19) legt man den Pfad zu den Rohdaten fest. Nachdem die Bilder geladen wurden, ändert man den Eintrag der Anzeigen-

größe auf 96x96 (Pixel). Diese Vergrößerung ist bei der späteren Segmentierung sehr hilfreich. Im Anschluss zentriert man durch Anklicken der Schaltfläche „Center“ den linken Ventrikel in der Bildmitte. Rechts unten muss immer der Eintrag „Magnitude + Vxyz new“ gewählt werden. Ansonsten ist kein adäquates Lesen der Daten gewährleistet. Abschließend übernimmt man die Einstellungen durch Klicken auf die Schaltfläche „Okay“.

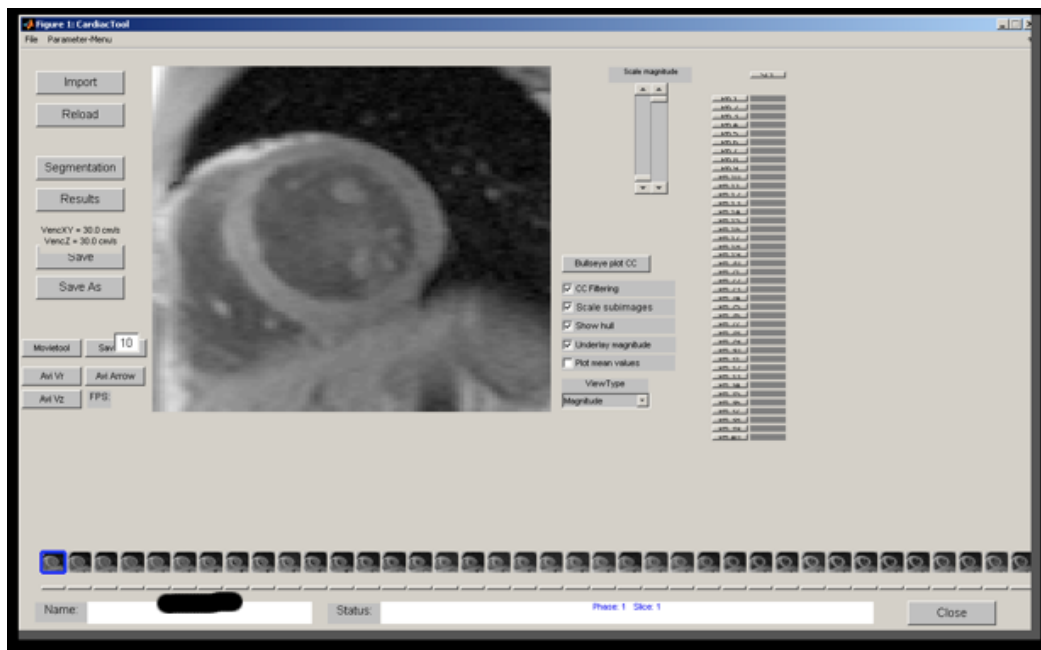


Abbildung 2-20: Hauptmenü. Abbildung des Probanden N. L.

Im Anschluss gelangt man wieder auf die Hauptansicht des Programms „Cardiac Tool“. Nun muss manuell dem Programm mitgeteilt werden, wo sich die Epikard bzw. Endokardgrenzen befinden. Dazu klickt man die Schaltfläche „Segmentation“ an.

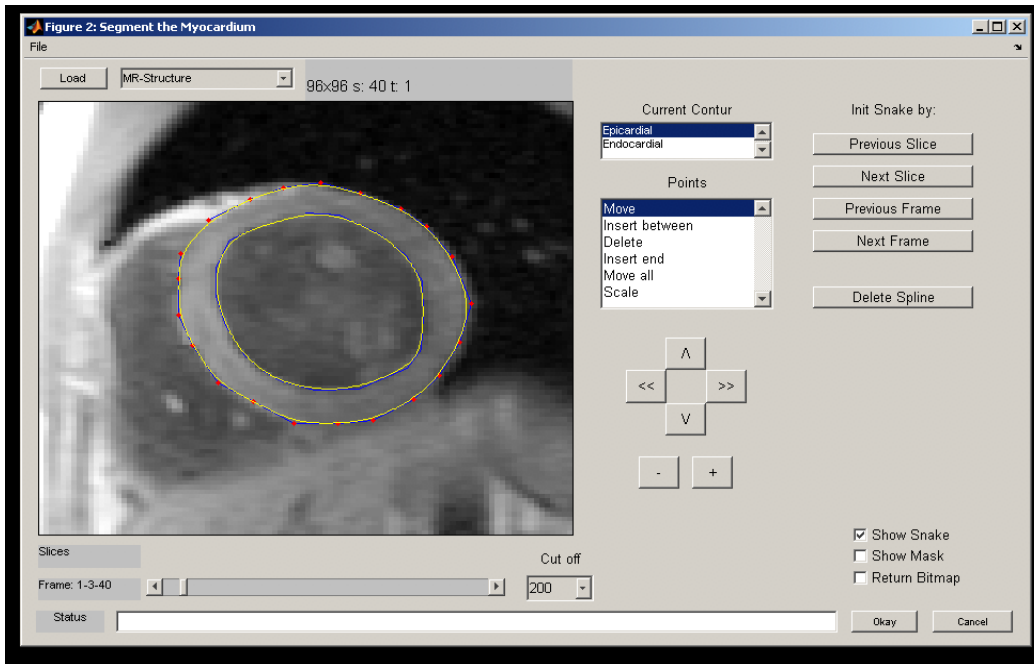


Abbildung 2-21: Segmentierungsansicht (Abbildung des Probanden N. L.)

Im Segmentierungsmechanismus bestimmt man das Epi- bzw. Endokard. Die Papillarmuskeln werden bei der Segmentierung ausgespart. Man muss zuerst im Auswahlfeld „Current Contour“ auswählen, ob man das Epikard- oder Endokard bearbeiten will. Anschließend wählt man im Feld „Points“ die gewünschte Funktion des Mauszeigers aus:

- *Move*: Hiermit bewegt man bereits gesetzte Punkte durch Ziehen der Maus
- *Insert between*: Man setzt zwischen zwei Punkte einen weiteren Punkt um detaillierter die Grenzen der Wände festzulegen
- *Delete*: Löscht einzelne Punkte aus einem bestehenden Segmentierungskreis
- *Insert end*: Fügt am Ende des Kreises einen weiteren Punkt ein.
- *Move all*: Hiermit kann man den kompletten Kreis durch Drücken der Pfeilschaltflächen in die Horizontale sowie Vertikale bewegen
- *Scale*: Durch Anklicken der Plus- sowie Minusschaltflächen wird der Segmentierungskreis unter Beibehaltung der relativen Punktabstände größer bzw. kleiner.

In der hier vorliegenden Abbildung 2-21 sind die roten Punkte die Segmentierungspunkte des Epikards.

Im jeweils folgenden Frame kann man die Segmentierungspositionen übernehmen und die Größe des Rings bzw. die Position der Punkte verändern. Dazu ruft man sich die nächste Herzphase auf, indem man die Scroll-Leiste im unteren Bereich des Fensters rechts anklickt. Man kann nun vom vorhergehenden Bild den Segmentierungskreis übernehmen und ihn in der Größe anpassen oder einzelne Punkte verschieben.

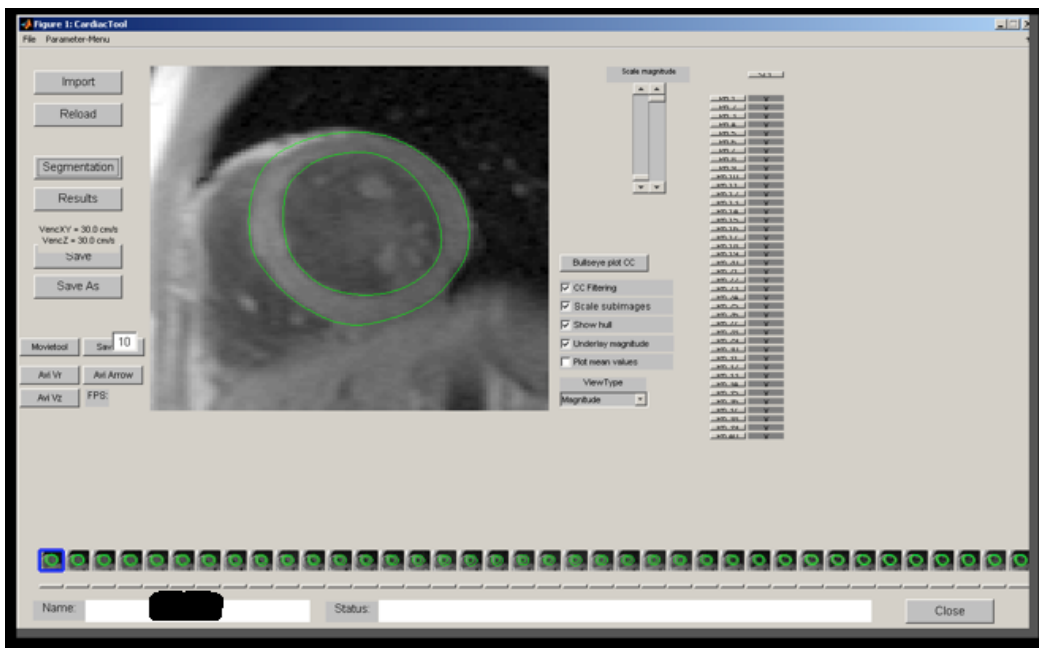


Abbildung 2-22: Hauptmenü. Jetzt mit segmentiertem Herzen (Abbildung des Probanden N. L.)

In der vorliegenden Abbildung 2-22 sieht man den Übersichtsbildschirm. Man erkennt an den Kreuzen in der Spalte im rechten Bild Drittel, dass alle 40 Messpunkte des Herzzyklus segmentiert worden sind sowie die Papillarmuskeln ausgespart wurden. Im Feld „View Type“ lässt sich die Ansicht verändern. Durch einen Klick auf die Schaltfläche „Results“ gelangt man zum nächsten Menü – der Auswertung.

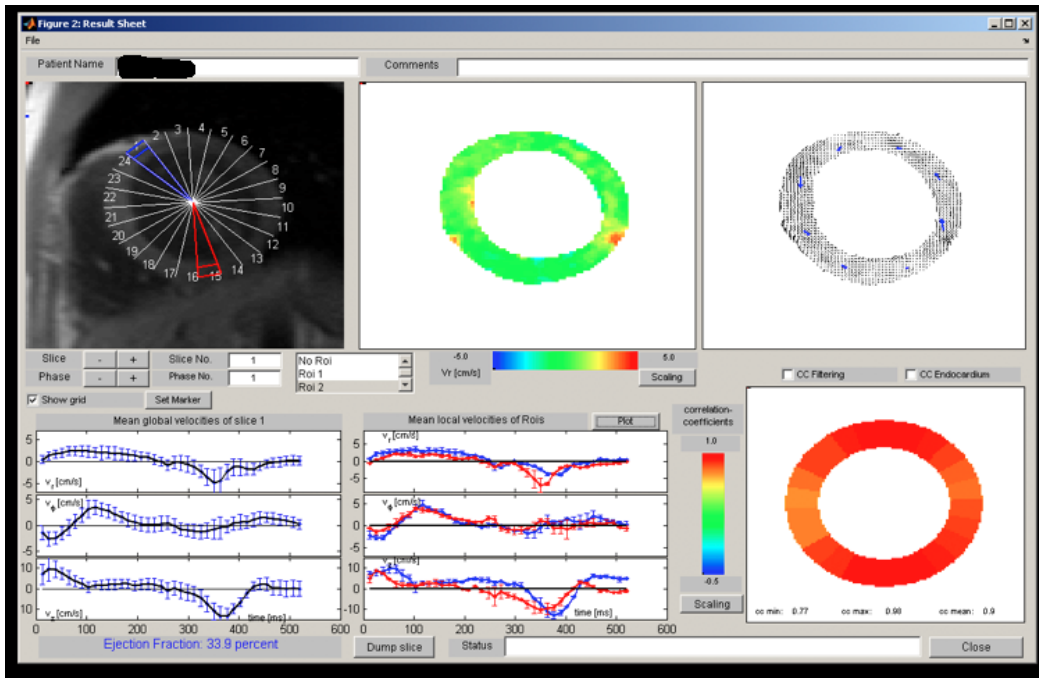


Abbildung 2-23: Ergebnisansicht (Abbildung des Probanden N. L.)

Durch die Option „set Marker“ lässt sich der Beginn der 24 Segmente festlegen. Er wurde standardmäßig am anteroseptalen Übergang gesetzt. Durch Drücken der Schaltfläche „Dump Slice“ ist es möglich einen Datenexport zu initiieren. Man erhält dabei zwei comma separated value (\*.csv) Dateien, die sich ins Microsoft Excel-Dateiformat konvertieren lassen. Die erste Datei enthält die Geschwindigkeitsdaten (in cm/s) gemittelt über alle 24 Segmente (siehe linkes Diagramm „Mean global velocities of slice 1“ sowie die Daten von vier ROIs (sechs benachbarte Segmente wurden zu einer ROI zusammengefasst). In der zweiten Datei finden sich die Daten der in der linken Abbildung festgelegten ROIs (blaues und rotes Areal) (siehe mittleren Graphen „Mean local velocities of ROIs“). Nachfolgend eine schematische Darstellung der vier ROIs:

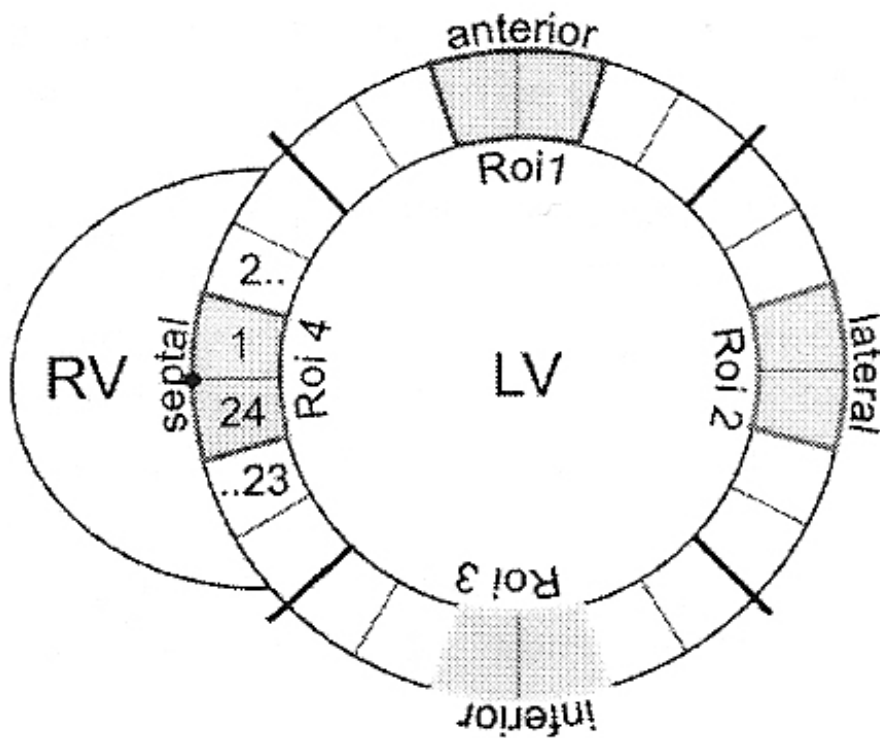


Abbildung 2-24: Herzsegmente

### 2.4.3. Auswertung

Die anschließende Auswertung sowie grafische Aufbereitung der Messwerte aus den .csv-Dateien erfolgte mithilfe der bekannten Software Excel 2000 sowie Excel für Mac 2008 der Microsoft Corporation (Redmond, USA). Für den Ergebnisteil dieser Arbeit wurden zum einen die Werte aller Regionen zusammen (globale Werte) analysiert sowie die ROI 2 (lateral) und ROI 4 (septal) isoliert betrachtet und jeweils grafisch dargestellt.



	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	Patient name	SNT-III-001*Pat-No-012										
2	Slice Number	1										
3												
4	vrMean	6,41E-03	2,01E-01	7,00E-01	1,39E+00	1,92E+00	2,40E+00	2,52E+00	3,05E+00	3,00E+00	2,90E+00	2,78E+00
5	vphiMean	-8,32E-01	-1,95E+00	-3,17E+00	-3,47E+00	-3,08E+00	-2,48E+00	-1,33E+00	4,34E-01	1,70E+00	3,08E+00	3,80E+00
6	vzMean	1,70E+00	3,93E+00	4,97E+00	6,02E+00	6,52E+00	5,78E+00	4,44E+00	1,72E+00	8,25E-01	-1,01E-01	-5,97E-01
7	vrRoi1	-6,55E-01	-5,16E-01	-7,51E-01	-2,28E-02	1,52E-01	1,18E+00	1,20E+00	2,27E+00	2,02E+00	2,17E+00	2,52E+00
8	vphiRoi1	-1,20E+00	-2,22E+00	-3,49E+00	-3,75E+00	-3,31E+00	-2,35E+00	-1,61E+00	2,06E-01	1,30E+00	2,16E+00	2,84E+00
9	vzRoi1	5,61E+00	6,83E+00	7,56E+00	8,77E+00	9,13E+00	7,53E+00	4,94E+00	4,22E-01	-6,93E-01	-2,63E+00	-3,26E+00
10	vrRoi2	1,69E-01	4,35E-01	1,33E+00	2,45E+00	2,67E+00	2,75E+00	2,56E+00	3,59E+00	3,95E+00	4,29E+00	4,29E+00
11	vphiRoi2	-1,40E+00	-2,62E+00	-4,19E+00	-4,44E+00	-3,98E+00	-3,52E+00	-2,67E+00	2,99E-01	1,97E+00	2,39E+00	4,08E+00
12	vzRoi2	4,16E+00	6,30E+00	8,26E+00	9,06E+00	8,75E+00	6,40E+00	4,85E+00	9,31E-01	3,37E-02	-3,54E-02	-7,73E-01
13	vrRoi3	-3,12E-01	-5,16E-02	6,72E-01	1,17E+00	1,40E+00	1,65E+00	1,52E+00	1,95E+00	1,64E+00	1,38E+00	1,21E+00
14	vphiRoi3	-4,32E-01	-1,15E+00	-2,26E+00	-2,31E+00	-2,11E+00	-1,54E+00	6,50E-02	1,44E+00	2,60E+00	4,33E+00	5,49E+00
15	vzRoi3	-2,46E+00	4,13E-01	1,44E+00	1,78E+00	2,56E+00	2,39E+00	1,39E+00	1,46E+00	2,02E+00	1,73E+00	1,54E+00
16	vrRoi4	-7,97E-01	-4,05E-01	2,56E-01	1,01E+00	2,25E+00	3,19E+00	3,54E+00	3,83E+00	3,79E+00	3,36E+00	3,24E+00
17	vphiRoi4	-1,08E+00	-2,76E+00	-3,53E+00	-3,52E+00	-3,26E+00	-2,69E+00	-1,61E+00	1,08E-01	1,29E+00	2,85E+00	2,97E+00
18	vzRoi4	2,79E+00	3,56E+00	4,28E+00	5,70E+00	6,64E+00	6,87E+00	6,18E+00	2,97E+00	1,80E+00	5,21E-01	-1,51E-01
19												

Abbildung 2-24: Rohdaten aus der ersten .csv-Datei der Baseline Untersuchung des Patienten 201-012.

	A	B	C	D	E
1	Patient_name	SNT-III-001*Pat-No-012			
2	Slice Number	1			
3					
4	vrMeanRoi1	vrMeanRoi1	vrStdRoi1	vrStdRoi2	
5	0,21	0,61	0,34	0,34	
6	0,29	-0,35	0,75	0,75	
7	1,10	0,64	0,86	0,86	
8	1,92	1,35	0,99	0,99	
9	2,36	1,98	0,68	0,68	
10	2,55	2,96	0,79	0,79	
11	2,75	3,01	1,32	1,32	
12	3,21	3,56	1,44	1,44	
13	3,00	3,38	1,47	1,47	
14	3,39	2,93	1,28	1,28	
15	2,78	2,25	1,22	1,22	
16	2,80	2,66	1,62	1,62	
17	2,72	1,97	1,85	1,85	
18	3,45	2,59	1,77	1,77	
19	3,59	1,86	0,70	0,70	
20	2,42	1,55	1,34	1,34	
21	3,07	1,26	1,17	1,17	
22	2,24	0,81	0,94	0,94	
23	1,42	0,15	0,16	0,16	
24	0,76	-1,05	0,79	0,79	
25	-0,37	-3,96	0,20	0,20	
26	0,08	-2,53	0,18	0,18	
27	-0,08	-1,77	0,38	0,38	
28	-0,56	-2,01	0,28	0,28	
29	-0,73	-2,27	0,40	0,40	
30	-0,76	-2,71	0,15	0,15	
31	-1,59	-2,33	0,57	0,57	
32	-3,00	-2,77	0,80	0,80	
33	-4,30	-2,83	0,61	0,61	
34	-4,26	-2,57	0,82	0,82	
35	-3,89	-2,11	0,14	0,14	
36	-1,67	-1,62	0,17	0,17	
37	-1,17	-1,00	0,14	0,14	
38	-1,15	-0,45	0,36	0,36	
39	-1,44	0,25	0,71	0,71	
40	-0,66	1,73	0,17	0,17	
41	0,09	1,39	0,54	0,54	
42	0,93	1,73	0,41	0,41	
43	1,36	1,58	0,74	0,74	
44	0,67	0,48	0,73	0,73	

Abbildung 2-25: Beispielhaft Daten aus der zweiten ausgegebenen .csv-Datei, die die radialen Geschwindigkeiten (in cm/s) aus den zwei ROIs, die im Programm „Cardiac Tool“ festgelegt worden sind, über den gesamten Herzzyklus mit 40 Zeitabschnitten enthält.

Im Anschluss wurden die .csv-Daten in einer Excel-Datei zusammengefasst, die alle Untersuchungen (Baseline, V5 und/oder V7) eines Patienten oder Probanden enthält. In jeder dieser Dateien wurde ein separates Blatt angelegt, das ein Schaubild mit radialen Geschwindigkeitswerten enthält (siehe Abbildung 2-26).

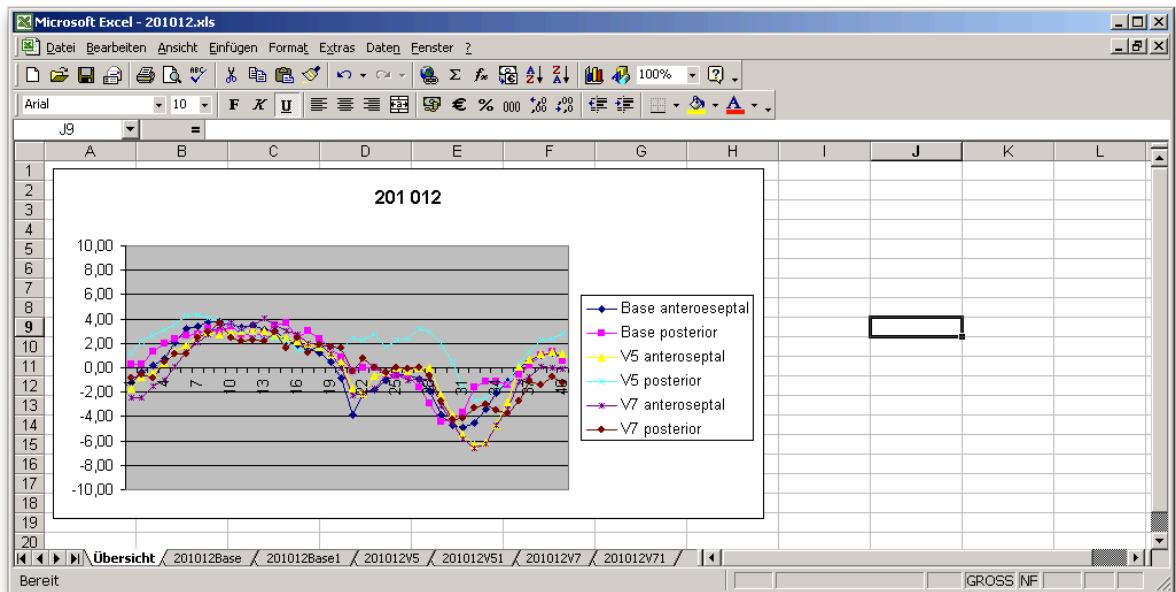


Abbildung 2-26: Ergebnisübersicht des Patienten 201 012 in einer Excel-Datei

Um die Durchschnittswerte der Geschwindigkeiten (radial, longitudinal sowie zirkumferentiell) der Probanden und Patienten zu ermitteln, wurden neue Excel-Dateien angelegt, die jeweils die entsprechenden Werte der Probanden bzw. Patienten enthalten. Eine Übersicht der verschiedenen Dateien zeigt die nachfolgende Abbildung 2-27. Die Abbildung 2-28 zeigt exemplarisch die Excel-Datei „probandenalles.xls“, die sämtliche Messdaten der Probanden enthält. In dieser Datei wird dann beispielsweise der Mittelwert, der Median sowie die Standardabweichung bestimmt. Letztere wird von der Grundgesamtheit aller Daten in einer definierten Herzphase bestimmt (z.B. den radialen Geschwindigkeitswerten aller Probanden im Segment 2 in der zweiten Herzphase).

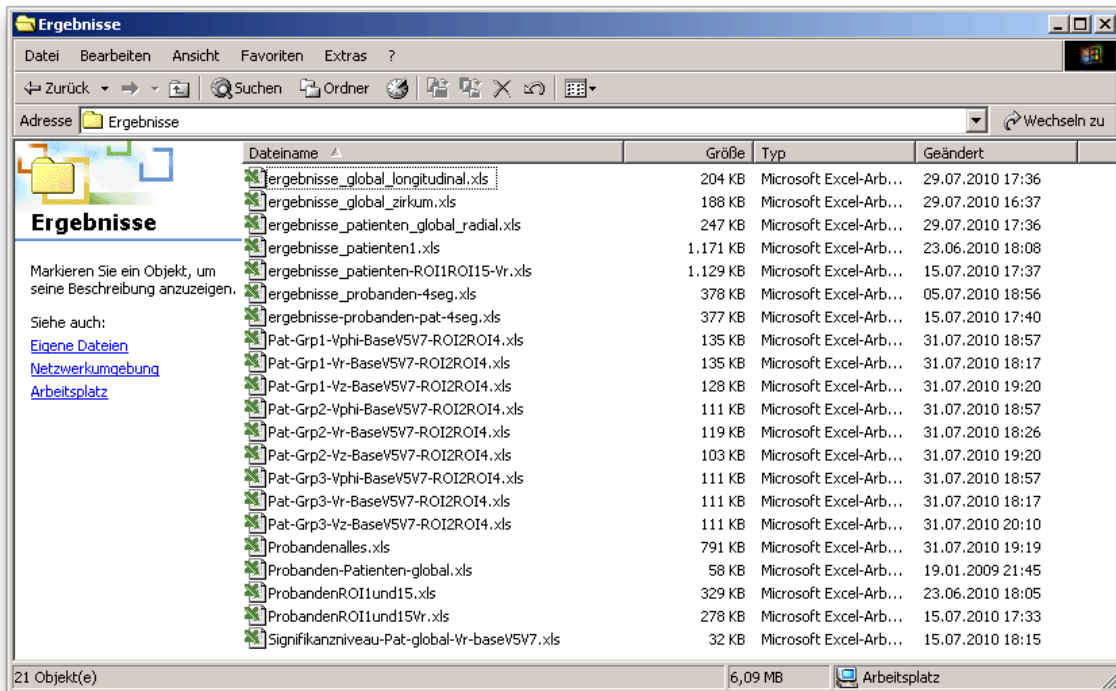


Abbildung 2-27: Darstellung der Ergbnisdateien im Windows Explorer

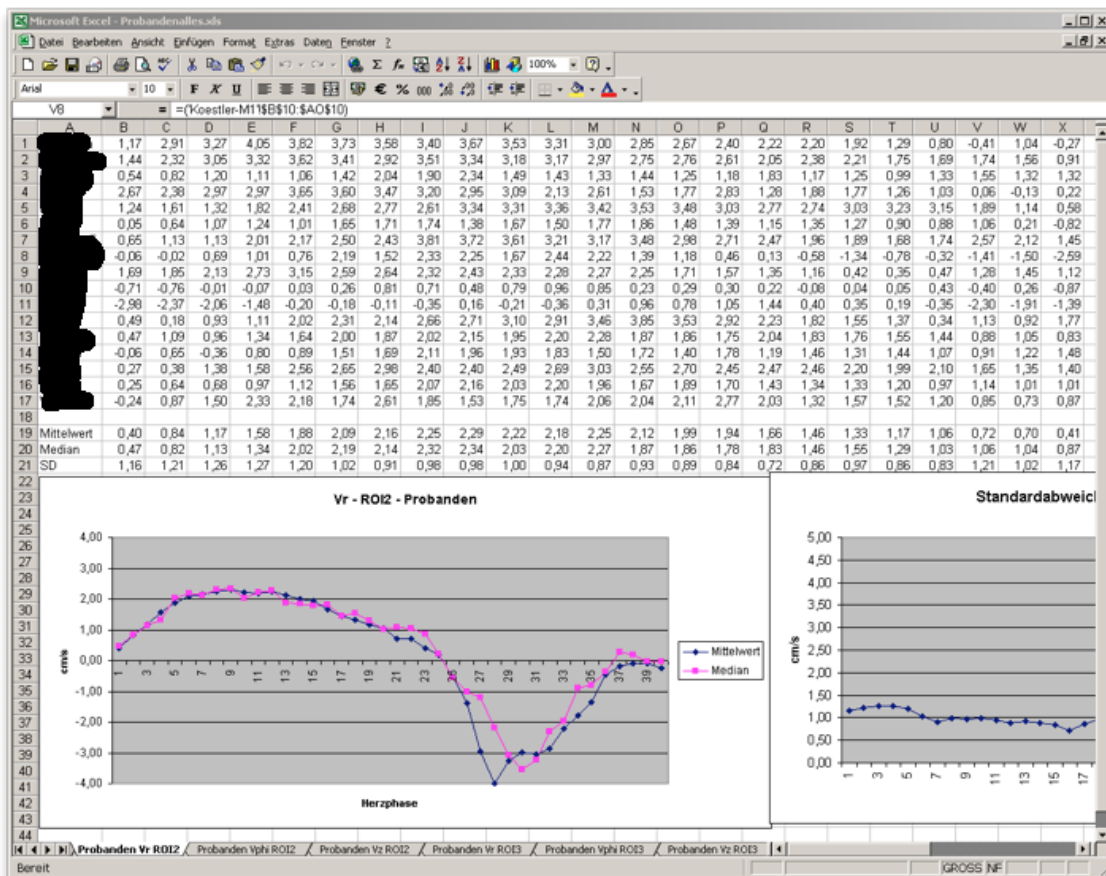


Abbildung 2-28: Übersicht über alle Probandenergebnisse

Eine exemplarische Darstellung einer Patienten-Excel-Datei sieht man in Abbildung 2-29. Abgebildet ist die Datei, die die Werte der zirkumferentiellen Geschwindigkeiten der Patientengruppe 1 in den ROIs 2 und 4 enthält. Wie man an den Reitern in der Excel-Datei sehen kann, enthält sie mehrere Blätter mit den Rohdaten sowie der Berechnung der Signifikanz (siehe Abbildung 2-30). Die Signifikanzberechnung erfolgte mit dem Student t-Test im Programm Excel. Beim Vergleich der Patientengeschwindigkeiten im Verlauf der Untersuchung wurde der Test gepaart und zweiseitig durchgeführt. Beim Vergleich der Patientendaten mit den Probandendaten wurde ein zweiseitiger sowie ungepaarter Student'scher t-Test durchgeführt. Ein Unterschied gilt dann als signifikant, wenn  $p < 0,05$  ist.

Zur Analyse der systolischen sowie diastolischen Geschwindigkeiten wurden Boxplots angefertigt. Die Boxplots enthalten die Minimal- sowie Maximalgeschwindigkeitswerte und sowie zeigen die Grenze zwischen dem ersten und dritten Quartil auf. Der Beginn der Systole wurde derjenigen Herzphase zugeordnet, in der die Geschwindigkeitskurve der radialen Geschwindigkeit  $\leq 0$  cm/s war. Diese Analyse wurde für jeden Patienten bzw. Probanden einzeln durchgeführt und sowohl für die globalen Geschwindigkeiten wie auch die regionalen Geschwindigkeitswerte unabhängig voneinander durchgeführt. Der Beginn der Systole wurde von den radialen Geschwindigkeiten dann auf die longitudinalen sowie zirkumferentiellen Werte übertragen. Es wurde dann für alle drei Bewegungsachsen eine mittlere Geschwindigkeit für jeden Patienten jeweils zur Systole wie auch zur Diastole ermittelt. Es wurde zum einen ein Boxplot erstellt, der die Entwicklung der Geschwindigkeit über den Verlauf der Patientenverlaufgruppe veranschaulicht, sowie zum anderen die Ergebnisse der Probanden denen der Patientenvergleichsgruppe gegenüberstellt. Zudem wurde jeweils nach einem signifikanten Unterschied in den Geschwindigkeiten gefahndet.

Nach Abschluss aller Berechnungen werden mit Hilfe des Programms Excel Diagramme erstellt. Die Skalierung der Diagramme erfolgt je nach Geschwindigkeitsrichtung sowie Messregion. So ist die Skalierung bei der Darstellung der radialen globalen Geschwindigkeiten anders als bei den lokalen (z.B. ROI 2) longitudinalen Geschwindigkeiten. Der Grund hierfür ist, dass die Geschwindigkeiten je nach

Richtung sowie Messregion stark variieren können und sonst die Lesbarkeit gerade niedriger Geschwindigkeiten eingeschränkt wäre.

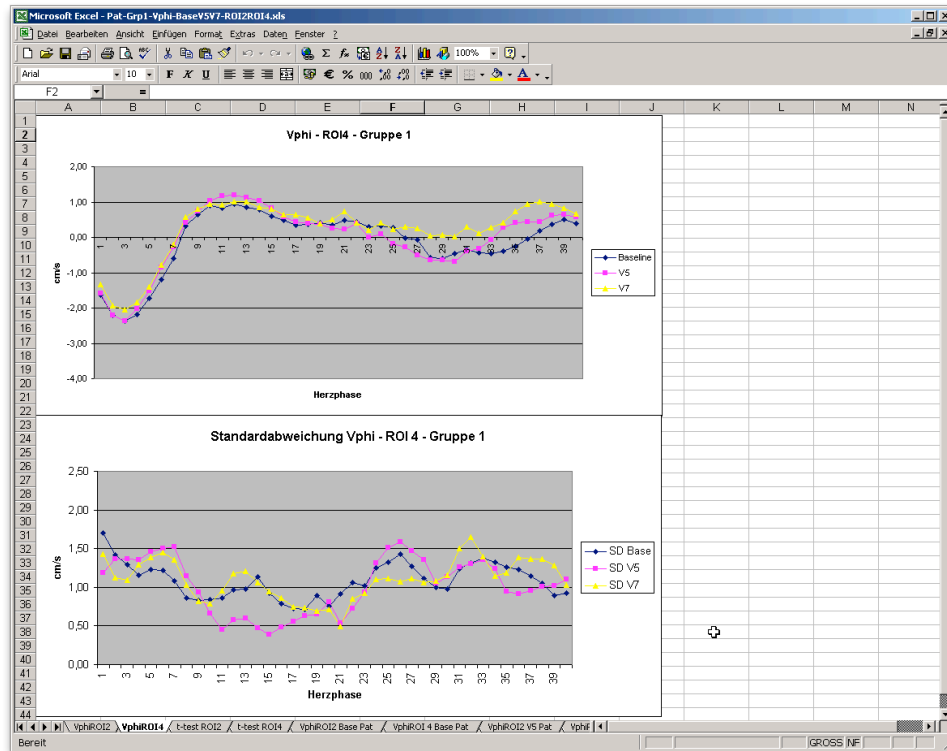


Abbildung 2-29

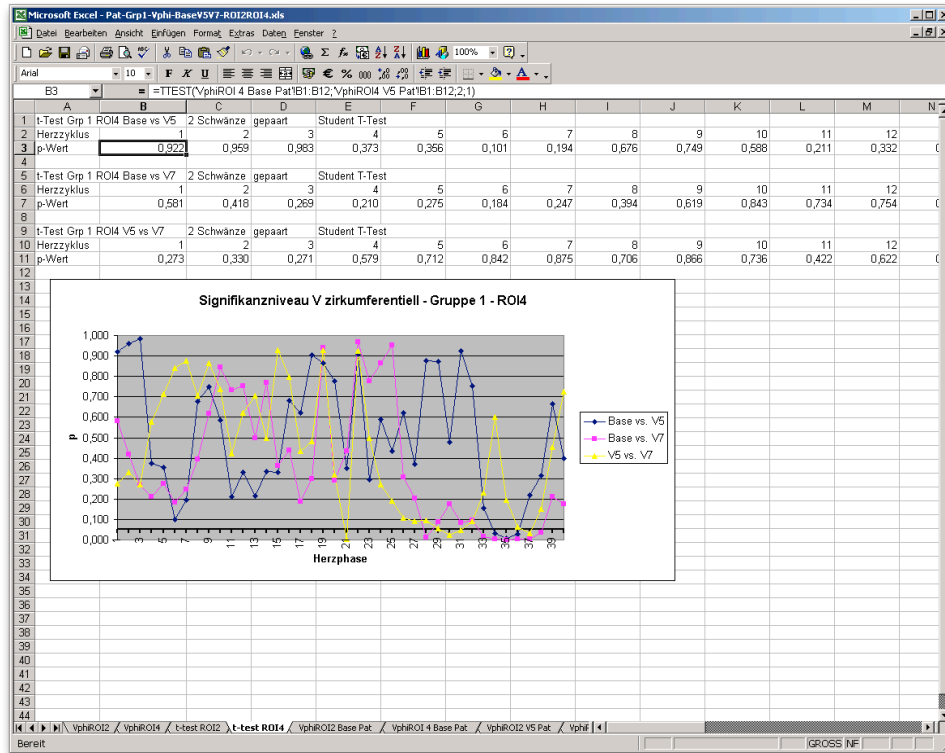


Abbildung 2-30

Nachdem die Diagramme in Excel erstellt worden sind, wurden sie über das Programm „Vorschau“ (Bestandteil des Apple Macintosh Betriebssystem X Snow Leopard) in eine Bilddatei verwandelt um möglichen Formatierungsprobleme beim Import in das Textverarbeitungsprogramm zuvorzukommen.

## 2.5. Interpretation der Geschwindigkeitsdiagramme

Im Ergebnisteil dieser Promotion sind einige Geschwindigkeitsdiagramme dargestellt. Um diese richtig zu interpretieren erfolgt nachfolgend eine schematische Erklärung.

### 2.5.1. Radiale Geschwindigkeitsdiagramme

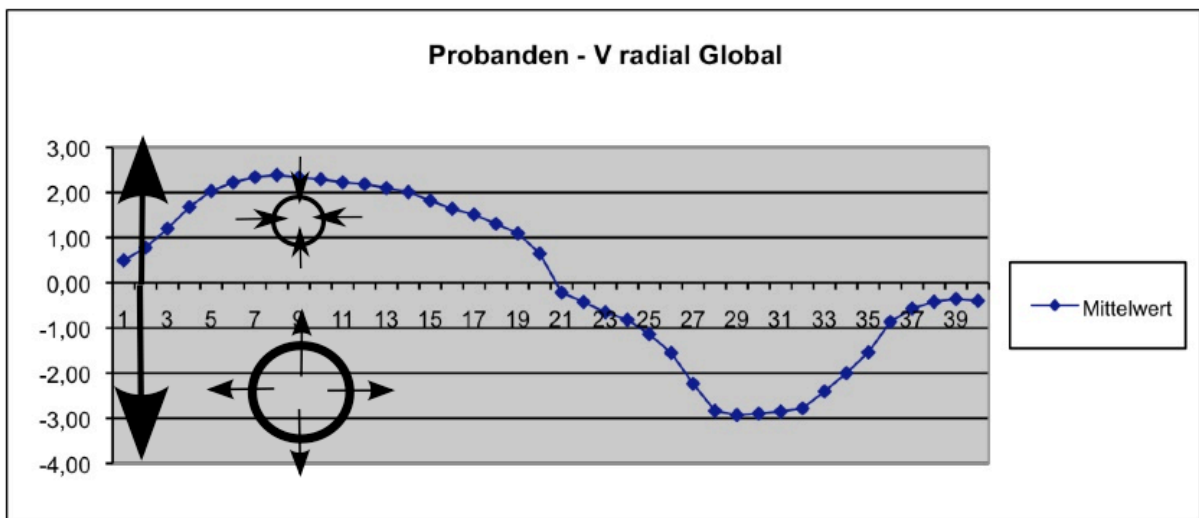


Abbildung 2-31: Schematische Darstellung zur Interpretation von radialen Geschwindigkeitsdiagrammen

- Positive Geschwindigkeitswerte: Es kommt zu einer Kontraktion des Myokards in Richtung eines gedachten Mittelpunktes im Lumen des Ventrikels
- Negative Geschwindigkeitswerte: Es kommt zu einer Dilatation des Myokards



## 2.5.2. Longitudinale Geschwindigkeitsdiagramme

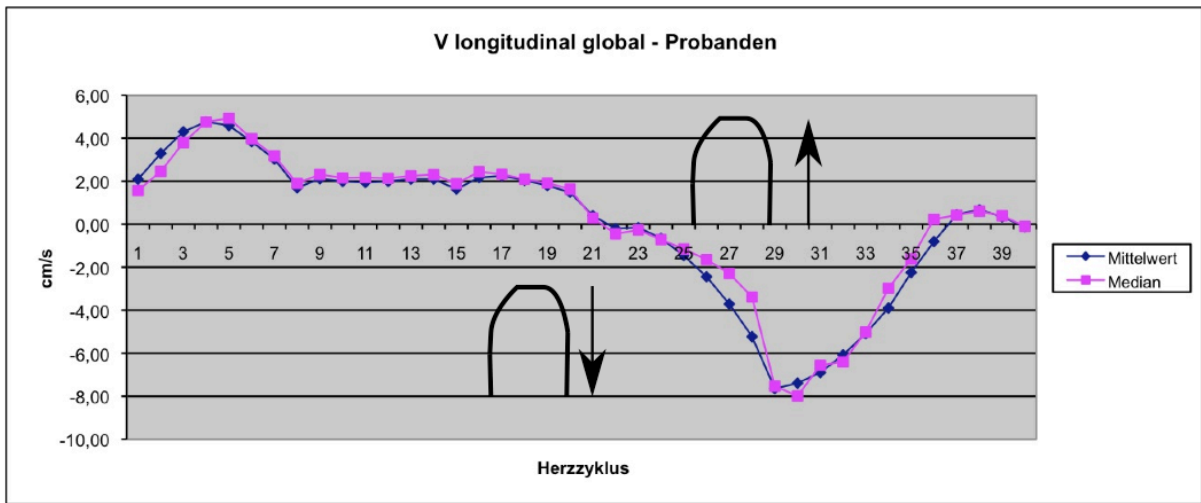


Abbildung 2-32: Schematische Darstellung zur Interpretation von longitudinalen Geschwindigkeitsdiagrammen

- Positive Geschwindigkeitswerte: Bewegung des Herzens von der Basis in Richtung des Apex.
- Negative Geschwindigkeitswerte: Bewegung des Herzens vom Apex in Richtung der Basis

### 2.5.3. Zirkumferentielle Geschwindigkeitsdiagramme

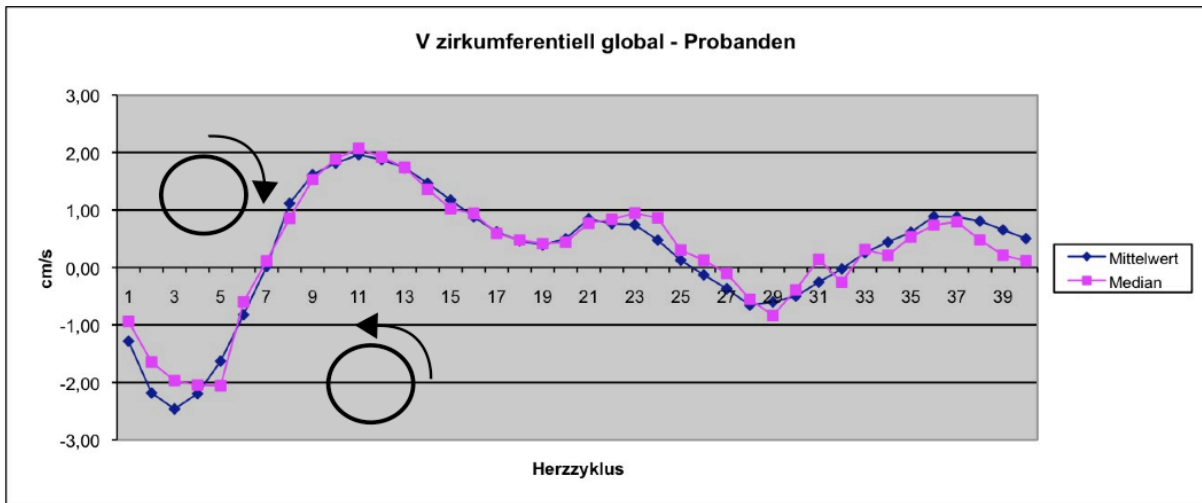


Abbildung 2-33: Schematische Darstellung zur Interpretation von zirkumferentiellen Geschwindigkeitsdiagrammen

- Positive Geschwindigkeitswerte: Bewegung des Herzens im Uhrzeigersinn
- Negative Geschwindigkeitswerte: Bewegung des Herzens gegen den Uhrzeigersinn

## 2.6. Herzechographieuntersuchung bei Patienten und Probanden

Bei allen Patienten sowie Probanden wurde von Prof. Dr. med. Frank Weidemann (Medizinische Klinik I, Universität Würzburg) eine transthorakale echokardiografische Untersuchung des Herzens durchgeführt. Diese wurde EKG-kontrolliert an einem „Vivid 7“ Ultraschallgerät (Firma General Electric Healthcare, Chalfont St. Giles, Grossbritannien) durchgeführt. Diese Untersuchung fand statt um mit dem klinischen Goldstandard zu verifizieren, dass die Probanden herzgesund sind. Zudem wurde die Herzfunktion der Patienten mit derjenigen der Probanden verglichen. Die ausgewerteten Herzechographieberichte enthielten auch eine Aussage über das Vorhandensein von linksventrikulären Bewegungsstörungen.

Folgende Parameter der systolischen sowie diastolischen Herzfunktion wurden bei Probanden sowie Patienten erhoben:

- LVDD: linksventrikulärer Durchmesser enddiastolisch
- LVDS: linksventrikulärer Durchmesser endsystolisch
- LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- LVFS: linksventrikuläre Verkürzungsfraktion
- IVSd: interventrikuläre Septumdicke (diastolisch)
- LVPWd: Hinterwanddicke (diastolisch)
- LA: Durchmesser linker Vorhof (enddiastolisch)
- AO-root: Aortenwurzeldurchmesser
- AV-Vmax: Maximale Geschwindigkeit über der Aortenklappe
- MV-E: Maximale E-Wellen Geschwindigkeit
- MV-A: Maximale A-Wellen Geschwindigkeit
- MV-E/A: Verhältnis der E- zur A-Welle
- DT (MV-E): Dezelerationszeit E-Welle
- TI-Vmax: Pulmonalarteriendruck
- sPAP: systolischer Pulmonalarteriendruck
- ZVD: zentraler Venendruck
- E/E': Verhältnis E-Welle zur E'-Welle.

### **2.6.1. Grundlagen der Strain Rate Bildgebung**

Die Strain Rate Bildgebung stellt eine relativ neue Methode zur Quantifizierung der regionalen myokardialen Funktion dar. Basierend auf der myokardialen Dopplersonographie (TDI: Tissue Doppler Imaging) wird die lokale Verkürzungsgeschwindigkeit aus digital aufgezeichneten Geschwindigkeitsdaten berechnet. Die Technik wurde an der Universität von Trondheim, Norwegen, entwickelt<sup>96,97</sup>. Das Maß Strain Rate (SR) ist die Geschwindigkeit, mit der eine Deformation (Englisch: strain) und nicht etwa eine Bewegung, auftritt. Die Einheit lautet  $s^{-1}$ . Faktisch entspricht  $s^{-1}$  der Einheit Hertz. Dennoch wird in diesem Zusammenhang bevorzugt  $s^{-1}$  verwendet, da Hertz normalerweise benutzt wird, um periodische Veränderungen zu beschreiben; bezogen auf die Deformation des Myokards besitzen Strain, und somit auch Strain Rate, aber keinen periodischen Charakter, weil während der Messzeit nur eine einzige Deformation des Objektes (Myokard) auftritt<sup>98</sup>.

Nimmt man beispielsweise an, dass ein eindimensionales Objekt einen Strain von 20% aufweist, also z.B. eine Verlängerung von 2 cm auf 2,4 cm, und diese Deformation über einen Zeitraum von 2 Sekunden auftritt, so beträgt die durchschnittliche Strain Rate  $0,20/2$  s, also  $0,1 s^{-1}$ : das Objekt wird pro Sekunde durchschnittlich 10% länger. Dieses Beispiel soll auch verdeutlichen, dass sich Strain und Rate zueinander ähnlich verhalten wie Wegstrecke und Geschwindigkeit. Wird die Strain Rate von der echokardiographischen Geschwindigkeitsmessung abgeleitet, korrespondiert sie zum lokalen Geschwindigkeitsgradient und kann mit der Einheit  $s^{-1}$  als Ergebnis der folgenden Gleichung ausgedrückt werden:  $SR = dv/dr$ , wobei  $dv$  und  $dr$  den Geschwindigkeitsgradienten bzw. den Abstand zwischen zwei Punkten darstellen.

## **2.7. Linkventrikuläre Massen- und Ejektionsfraktionsbestimmung**

Die in der Untersuchungsreihe jeweils zeitlich gesehen ersten Patientendatensätze wurden mit der Software „Argus“ der Firma Siemens ausgewertet um verschiedene Herzfunktionsparameter zu erheben. Diese Methode ist wissenschaftlich anerkannt und dient für die vorliegende Promotion als Grundlage zur Einschätzung des kardialen Leistungsvermögens der Patienten.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Übersicht**

Der Ergebnisteil ist in die folgenden Teile untergliedert:

- Ergebnisse der Probanden (→ 3.2)
- Ergebnisse der Patientenvergleichsgruppe (→ 3.3)
- Ergebnisse der Patientenverlaufsgruppe (→ 3.4)

Es werden jeweils die globalen sowie die regionalen Geschwindigkeiten in allen drei Bewegungsrichtungen mit Ihren jeweiligen Maximal- und Minimalwerten sowie Peak Zeitpunkten dargestellt. Es erfolgt die Testung auf signifikante Unterschiede in den Ergebnissen. Die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung sind ebenso mit aufgeführt.

### 3.1.1. Untersuchungsdauer

Der folgenden Tabelle kann man die Dauer für die Aufnahme der TPM-Untersuchung entnehmen.

Pat-ID	Baseline	Visit 5	Visit 7	Probanden	Untersuchung
203024	00:02:22	0:01:51	0:02:08	L., N.	00:03:12
201005	00:02:45	0:02:20	0:02:27	K., C.	00:03:56
206025	00:01:29	0:02:49	0:02:31	S., R.	00:10:18
205003	00:02:49	0:02:04	0:02:48	G., I.	00:04:17
206023	00:01:26	0:01:30	0:03:32	K., S.	00:02:45
206020	00:01:53	0:02:12	0:03:58	H., B.	00:06:00
201012	00:01:44	0:01:18	0:01:53	S., M.	00:04:38
203016	00:02:20	0:03:13	0:03:11	R., T.	00:03:10
201009	00:02:02	0:02:48	0:01:48	M., A.	00:03:05
206021	00:01:15	0:01:02	0:01:05	V., A.	00:04:46
206030	00:02:49	0:03:05	0:02:43	W., S.	00:01:28
203022	00:03:10	0:02:32	0:01:40	R., V.	00:01:46
201002		0:01:05	0:01:55	H., H.	00:08:41
202009		0:02:48	0:01:48	R., J.	00:03:30
203001		0:06:33	0:05:03	K., M.	00:03:57
201001		0:03:03	0:02:31	H., F.	00:02:25
202004		0:02:54	0:01:47	K., F.	00:03:57
203002		0:01:12	0:01:41		
<b>Mittelwert:</b>	<b>00:02:10</b>	<b>0:02:28</b>	<b>0:02:28</b>		<b>00:04:14</b>

Tabelle 3-1: Untersuchungsdauer der TPM-Sequenz (in Minuten)

## 3.2. Probanden

### 3.2.1. Radiale Geschwindigkeiten

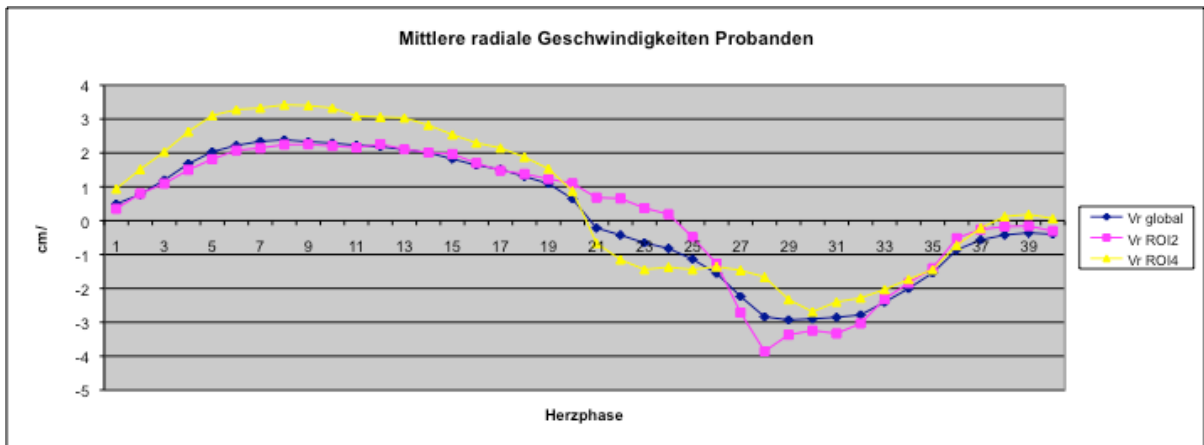


Abbildung 3-1:  $V_r$  - Probanden

In Abbildung 3-1 sieht man den Verlauf der radialen Geschwindigkeiten bei den Probanden über einen Herzzyklus am gesamten Herzen betrachtet sowie isoliert in den ROI 2 und 4. Die blaue Linie gibt die Werte der globalen radialen Geschwindigkeit wieder, die pinkfarbene Linie die Werte der ROI 2 sowie die gelbe Linie die Werte der ROI 4.

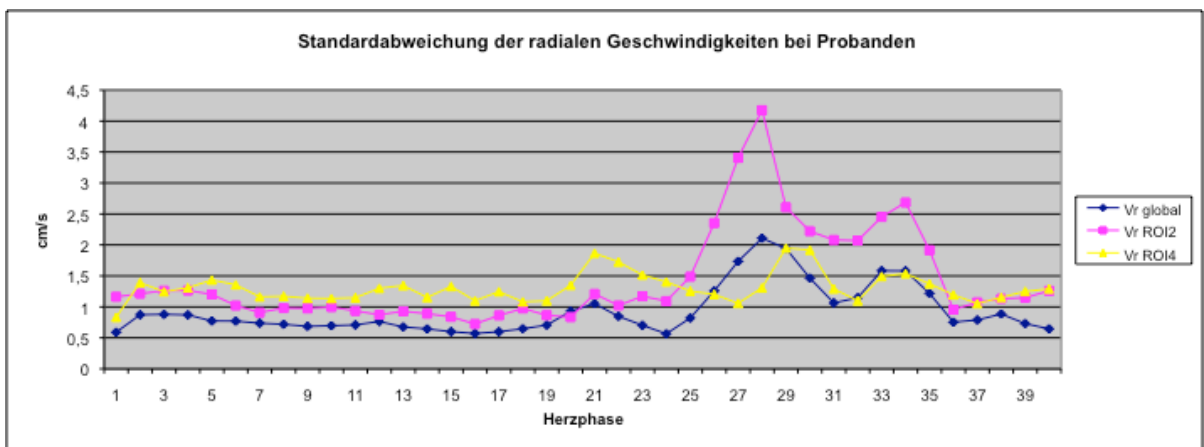


Abbildung 3-2: Standardabweichung  $V_r$  - Probanden

Die Abbildung 3-2 zeigt die Standardabweichungen der radialen Geschwindigkeiten über einen Herzzyklus in den verschiedenen Regionen des Herzens.



In den nachfolgenden Tabellen auf Seite 63 werden die globalen sowie lokalen (ROI 2 bzw. 4) radialen Geschwindigkeitsmaxima der Probanden mit dem jeweiligen Messpunkt dargestellt. Zudem werden die Spannweiten der Geschwindigkeiten mit der jeweiligen maximalen Standardabweichung für die globalen wie auch regionalen Messpunkte aufgeführt:

### 3.2.1.1. Globale Geschwindigkeitswerte

Max. syst. $V_r$	Messpunkt	Max. diast. $V_r$	Messpunkt
2,39 cm/s	8	2,93 cm/s	29

Tabelle 3-2: Geschwindigkeitsmaxima  $V_r$  global

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
Baseline	0,57 cm/s-2,11 cm/s	0,93 cm/s	20	2,11 cm/s	28

Tabelle 3-3: Maximale Standardabweichung von  $V_r$  global in der Systole bzw. Diastole der Gruppe der Probanden sowie deren Spannweite

### 3.2.1.2. ROI 2

Max. syst. $V_r$	Messpunkt	Max. diast. $V_r$	Messpunkt
2,29 cm/s	8+9	3,99 cm/s	28

Tabelle 3-4: Geschwindigkeitsmaxima  $V_r$  ROI 2

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
Baseline	0,72 cm/s-4,18 cm/s	1,21 cm/s	21	4,18 cm/s	28

Tabelle 3-5: Maximale Standardabweichung von  $V_r$  ROI2 während der Systole bzw. Diastole bei der Gruppe der Probanden sowie deren Spannweite

### 3.2.1.3. ROI 4

Max. syst. $V_r$	Messpunkt	Max. diast. $V_r$	Messpunkt
3,42 cm/s	7	2,92 cm/s	30

Tabelle 3-6: Geschwindigkeitsmaxima  $V_r$  ROI 4

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
Baseline	0,83 cm/s-1,95 cm/s	1,87 cm/s	21	1,95 cm/s	29

Tabelle 3-7: Maximale Standardabweichung von  $V_r$  in der ROI2 während der Systole bzw. Diastole bei der Gruppe der Probanden sowie deren Spannweite

### 3.2.2. Longitudinale Geschwindigkeiten

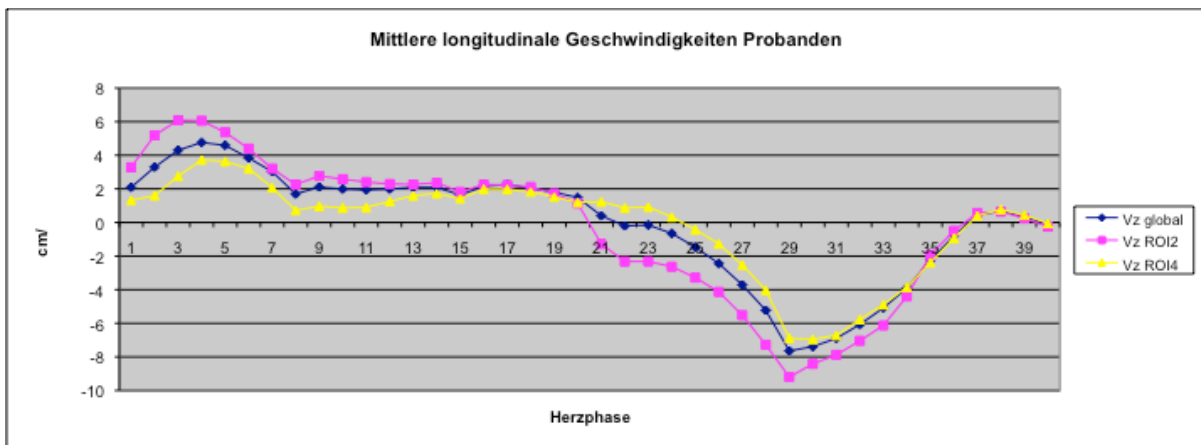


Abbildung 3-3:  $V_z$  - Probanden

In Abbildung 3-3 sieht man den Verlauf der longitudinalen Geschwindigkeiten bei den Probanden über das gesamte Herz betrachtet sowie isoliert in den ROI 2 und vier über einen Herzzyklus. Die blaue Linie gibt die Werte der globalen longitudinalen Geschwindigkeit wieder, die pinkfarbene Linie die Werte der ROI 2 sowie die gelbe Linie die Werte der ROI 4.

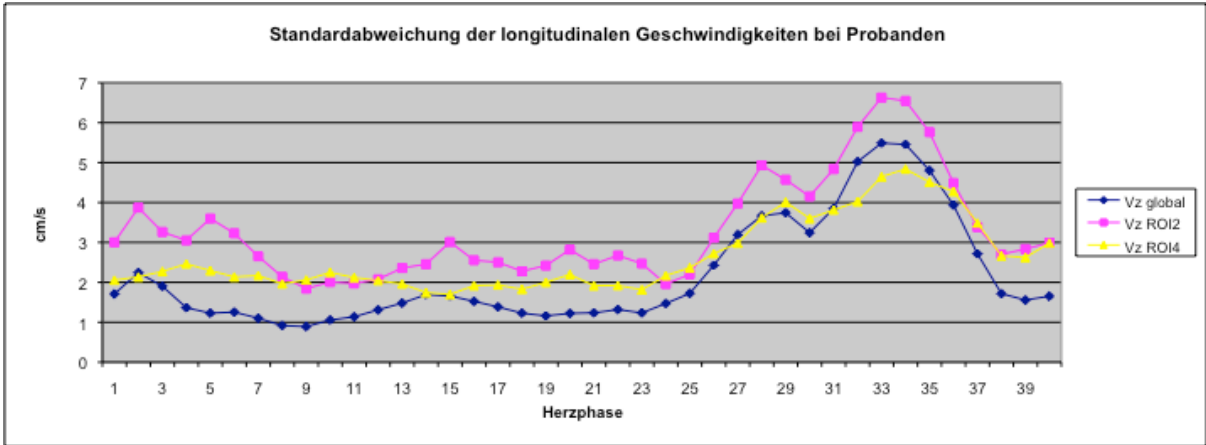


Abbildung 3-4: Standardabweichung  $V_z$  der Probanden

Die Abbildung 3-4 zeigt die Standardabweichungen der longitudinalen Geschwindigkeiten über einen Herzzyklus in den verschiedenen Regionen des Herzens.

In den nachfolgenden Tabellen auf Seite 65 werden die globalen sowie lokalen (ROI 2 bzw. 4) longitudinalen Geschwindigkeitsmaxima der Probanden mit dem jeweiligen Messpunkt dargestellt. Zudem werden die Spannweiten der Geschwindigkeiten mit der jeweiligen maximalen Standardabweichung für die globalen wie auch regionalen Messpunkte aufgeführt:

### 3.2.2.1. Globale Geschwindigkeitswerte

Max. syst. $V_z$	Messpunkt	Max. diast. $V_z$	Messpunkt
4,76 cm/s	4	7,64 cm/s	29

Tabelle 3-8: Geschwindigkeitsmaxima  $V_z$  global

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
Baseline	0,89 cm/s-5,49 cm/s	2,24 cm/s	2	5,49 cm/s	33

Tabelle 3-9: Maximale Standardabweichung von  $V_z$  global in der Systole bzw. Diastole der Gruppe der Probanden sowie deren Spannweite

### 3.2.2.2. ROI 2

Max. syst. $V_z$	Messpunkt	Max. diast. $V_z$	Messpunkt
6,08 cm/s	3	9,20 cm/s	29

Tabelle 3-10: Geschwindigkeitsmaxima  $V_z$  ROI 2

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
Baseline	1,82 cm/s-6,61 cm/s	3,87 cm/s	2	6,61 cm/s	33

Tabelle 3-11: Maximale Standardabweichung von  $V_z$  ROI 2 in der Systole bzw. Diastole der Gruppe der Probanden sowie deren Spannweite

### 3.2.2.3. ROI 4

Max. syst. $V_z$	Messpunkt	Max. diast. $V_z$	Messpunkt
3,74 cm/s	4	6,97 cm/s	30

Tabelle 3-12: Geschwindigkeitsmaxima  $V_z$  ROI 4

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
Baseline	1,68 cm/s-4,88 cm/s	2,47 cm/s	4	4,88 cm/s	34

Tabelle 3-13: Maximale Standardabweichung von  $V_z$  ROI 4 in der Systole bzw. Diastole der Gruppe der Probanden sowie deren Spannweite

### 3.2.3. Zirkumferentielle Geschwindigkeiten

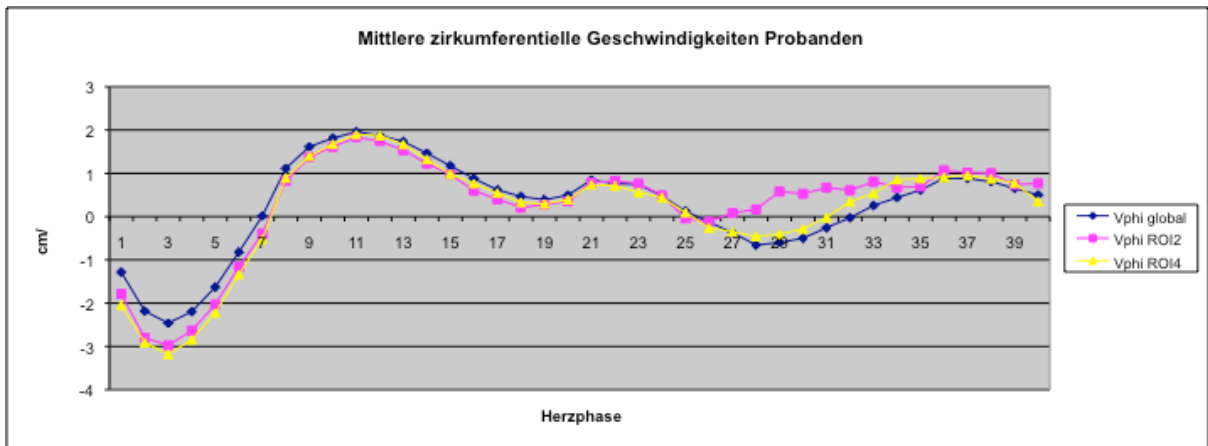


Abbildung 3-5:  $V_{\text{phi}}$  – Probanden

In Abbildung 3-5 sieht man den Verlauf der zirkumferentiellen Geschwindigkeiten über einen Herzzyklus bei den Probanden über das gesamte Herz betrachtet sowie isoliert in den ROI 2 und 4. Die blaue Linie gibt die Werte der globalen zirkumferentiellen Geschwindigkeit wieder, die pinkfarbene Linie die Werte der ROI 2 sowie die gelbe Linie die Werte der ROI 4.

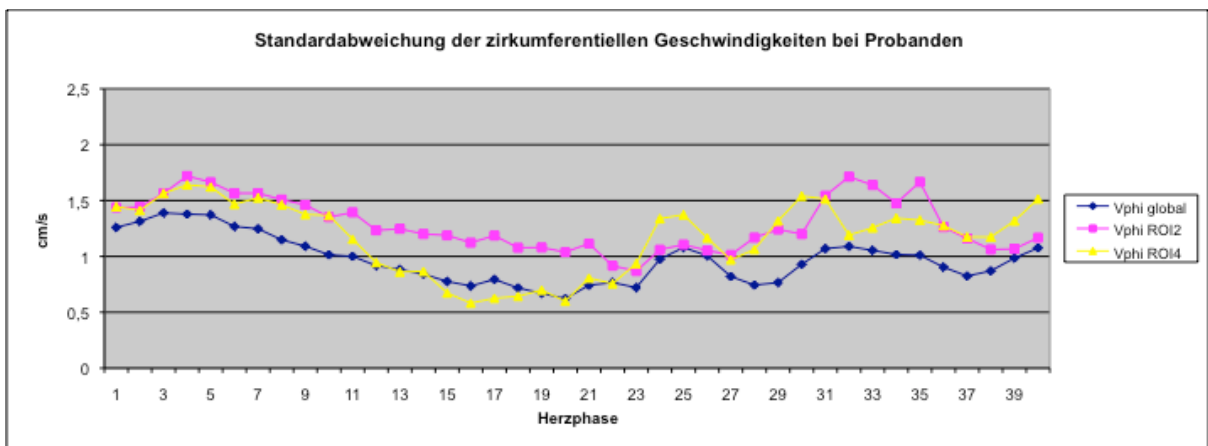


Abbildung 3-6: Standardabweichungen  $V_{\text{phi}}$  im Verlauf des Herzzyklus der Probanden

Die Abbildung 3-6 zeigt die Standardabweichung der  $V_{\text{phi}}$  bei den Probanden in der globalen Ansicht sowie isoliert im Segment ROI 2 sowie ROI 4 im Verlauf über einen Herzzyklus.

In den nachfolgenden Tabellen auf Seite 68 werden die globalen sowie lokalen (ROI 2 bzw. 4) zirkumferentiellen Geschwindigkeitsmaxima der Probanden mit

dem jeweiligen Messpunkt dargestellt. Zudem werden die Spannweiten der Geschwindigkeiten mit der jeweiligen maximalen Standardabweichung für die globalen wie auch regionalen Messpunkte aufgeführt:

### 3.2.3.1. Globale Geschwindigkeitswerte

Max. syst. $V_{phi}$	Messpunkt	Max. diast. $V_{phi}$	Messpunkt
2,46 cm/s	3	0,89 cm/s	26

Tabelle 3-14: Geschwindigkeitsmaxima  $V_{phi}$  global

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
Baseline	0,62 cm/s-1,39 cm/s	1,39 cm/s	3	1,09 cm/s	32

Tabelle 3-15: Maximale Standardabweichung von  $V_{phi}$  global in der Systole bzw. Diastole der Gruppe der Probanden sowie deren Spannweite

### 3.2.3.2. ROI 2

Max. syst. $V_{phi}$	Messpunkt	Max. diast. $V_{phi}$	Messpunkt
2,97 cm/s	3	1,07 cm/s	36

Tabelle 3-16: Geschwindigkeitsmaxima  $V_{phi}$  ROI 2

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
Baseline	0,87 cm/s-1,72 cm/s	1,72 cm/s	4	1,71 cm/s	32

Tabelle 3-17: Maximale Standardabweichung von  $V_{phi}$  ROI 2 in der Systole bzw. Diastole der Gruppe der Probanden sowie deren Spannweite

### 3.2.3.3. ROI 4

Max. syst. $V_{phi}$	Messpunkt	Max. diast. $V_{phi}$	Messpunkt
3,18 cm/s	3	0,95 cm/s	37

Tabelle 3-18: Geschwindigkeitsmaxima  $V_{phi}$  ROI 2

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
Baseline	0,58 cm/s-1,64 cm/s	1,64 cm/s	4	1,54 cm/s	30

Tabelle 3-19: Maximale Standardabweichung von  $V_{phi}$  ROI 2 in der Systole bzw. Diastole der Gruppe der Probanden sowie deren Spannweite

### 3.2.4. Ergebnisse Herzchographie-Untersuchung - Probanden

Name	LV-WBS	LVDd	LVDs	LVEF	LVFS	IVSd	LVPWd	LA	Ao-root	AV-Vmax	MV-E	MV-A	MV-E/A	DT (MV-E)	E/E'	TI-Vmax	sPAP	ZVD
N. L.	nein	51	33	67,00%	43,00%	11	11	36	37	1,5	1	0,6	1,6	225	8,5	1,9	19	5
C. K.	nein	48	30			9	9	37	28	1,5	0,9	0,5	1,6	248		2,3	27	5
R. S.	nein	48	32	65,00%	37,00%	7	7	34	28	1,2	1,1	0,4	2,6	180	7	1,6	12,5	2,5
I. G.	nein	53	35	66,00%	34,00%	12	12	35	35	1,3	0,9	0,8	1,2	213		1,2	11	5
S. K.	nein	50	35	66,00%	31,00%	10	10	32	37	1	0,7	0,6	1,1	213	6,6		7	
B. H.	nein	49	34	58,00%	35,00%	9	10	31	35	1,1	0,8	0,6	1,3	145	6		9	
M. S.	nein	47	35	55,00%	30,00%	7	8	27	36	1	0,9	0,5	1,7	205	6	1,9	19	5
T. R.	nein	48	31	62,00%	34,00%	8	7	30	28	1,4	1	0,5	2,1	167	5	2,1	22	5
A. M.	nein	48	31	65,00%	40,00%	7	6	29	30	1,3	1,1	0,6	1,8	152	7	2,3	27	5
A. V.	nein	46	30	65,00%	34,00%	9	9	35	31	1,2	0,8	0,8	1,1	142	5	2,1	22	5
S. W.	nein	44	27	70,00%	39,00%	6	6	28	24	1,8	0,9	0,6	1,7	143	5	2,6	32	2,5
V. R.	nein	51	34	63,00%	34,00%	6	6	31	33	1,2	0,8	0,5	1,5	203	4	2	21	2,5
H. H.	nein	47	35	57,00%	26,00%	6	6	31	25	1,3	1,2	0,5	2,7	154	7	2	21	2,5
J. R.	nein	46	31	66,00%	39,00%	6	6	29	34	1,1	1	0,6	1,6	112	7	1,8	17	2,5
M. K.	nein	46	37	60,00%	28,00%	7	7	34	27	1,2	0,8	0,4	2,1	174	5	2,5	30	2,5
F. H.	nein	45	28	70,00%	39,00%	7	7	25	29	1,3	0,8	0,7	1,2	152	5			
F. K.	nein	46	36	65,00%	24,00%	5	5	27	26	1,2	0,7	0,3	2,3	151				
Durchschnittswerte:		47,82	32,59	63,75%	34,19%	7,76	7,76	31,24	30,76	1,27	0,91	0,56	1,72	175,24	6,01	2,02	19,77	3,85
Referenzwerte:		<56 mm	<40mm	>50	25-35%	5-12mm	5-12 mm	<40mm	28-44mm	<1,8 m/s	5-1,0 m/s	,3-,7m/s	,5-1,9	150-220ms	<10		<35	

LV-WBS=linksventrikuläre Wandbewegungsstörung

Tabelle 3-20: Ergebnisse der Herzchographieuntersuchung der Probanden

### 3.3. Patientenvergleichsgruppe

#### 3.3.1. Radiale Geschwindigkeitswerte

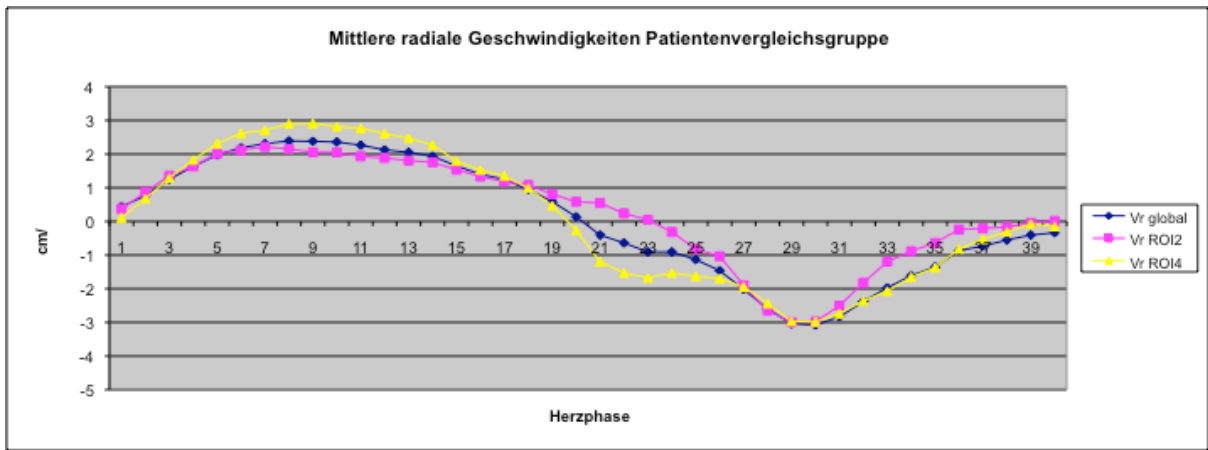


Abbildung 3-7:  $V_r$  – Patientenvergleichsgruppe

In Abbildung 3-7 sieht man den Verlauf der radialen Geschwindigkeiten über einen Herzzyklus bei der Patientenvergleichsgruppe über das gesamte Herz betrachtet sowie isoliert in den ROI 2 und 4. Die blaue Linie gibt die Werte der globalen radialen Geschwindigkeit wieder, die pinkfarbene Linie diejenigen Werte der ROI 2 sowie die gelbe Linie diejenigen Werte der ROI 4.

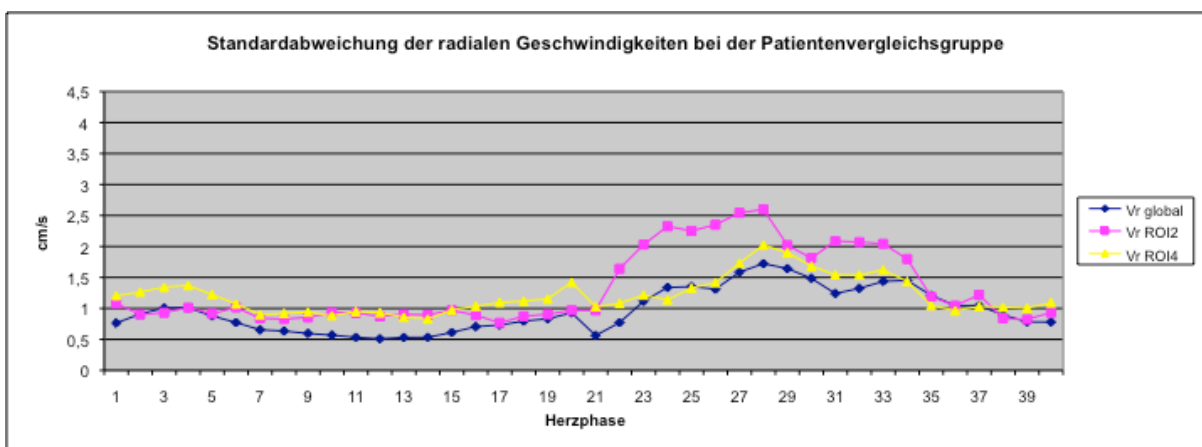


Abbildung 3-8: Standardabweichung  $V_r$  – Patientenvergleichsgruppe

Die Abbildung 3-8 zeigt die Standardabweichung von  $V_r$  bei der Patientenvergleichsgruppe in der globalen Ansicht sowie isoliert im Segment ROI 2 sowie ROI 4 im Verlauf über einen Herzzyklus.



In den nachfolgenden Tabellen auf Seite 71 werden die globalen sowie lokalen (ROI 2 bzw. 4) radialen Geschwindigkeitsmaxima der Patientenvergleichsgruppe mit dem jeweiligen Messpunkt dargestellt. Zudem werden die Spannweiten der Geschwindigkeiten mit der jeweiligen maximalen Standardabweichung für die globalen wie auch regionalen Messpunkte aufgeführt:

### 3.3.1.1. Globale Geschwindigkeitswerte

Zeitpunkt	Max. syst. $V_r$	Messpunkt	Max. diast. $V_r$	Messpunkt
V5	2,39 cm/s	8	3,08 cm/s	30

Tabelle 3-21: Geschwindigkeitsmaxima  $V_r$  global

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
V5	0,51 cm/s-1,72 cm/s	1,01 cm/s	3+4	1,72 cm/s	28

Tabelle 3-22: Maximale Standardabweichung von  $V_r$  global in der Systole bzw. Diastole deren Spannweite

### 3.3.1.2. ROI 2

Zeitpunkt	Max. syst. $V_r$	Messpunkt	Max. diast. $V_r$	Messpunkt
V5	2,22 cm/s	7	2,99 cm/s	29

Tabelle 3-23: Geschwindigkeitsmaxima  $V_r$  - ROI2

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
V5	0,77 cm/s-2,60 cm/s	1,08 cm/s	1	2,60 cm/s	28

Tabelle 3-24: Maximale Standardabweichung von  $V_r$  ROI2 in der Systole bzw. Diastole sowie deren Spannweite

### 3.3.1.3. ROI 4

Zeitpunkt	Max. syst. $V_r$	Messpunkt	Max. diast. $V_r$	Messpunkt
V5	2,91 cm/s	9	2,98 cm/s	30

Tabelle 3-25: Geschwindigkeitsmaxima  $V_r$  - ROI 4

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
V5	0,83 cm/s-2,02 cm/s	1,42 cm/s	20	2,02 cm/s	28

Tabelle 3-26: Maximale Standardabweichung von  $V_r$  ROI2 in der Systole bzw. Diastole sowie deren Spannweite

### 3.3.2. Longitudinale Geschwindigkeitswerte

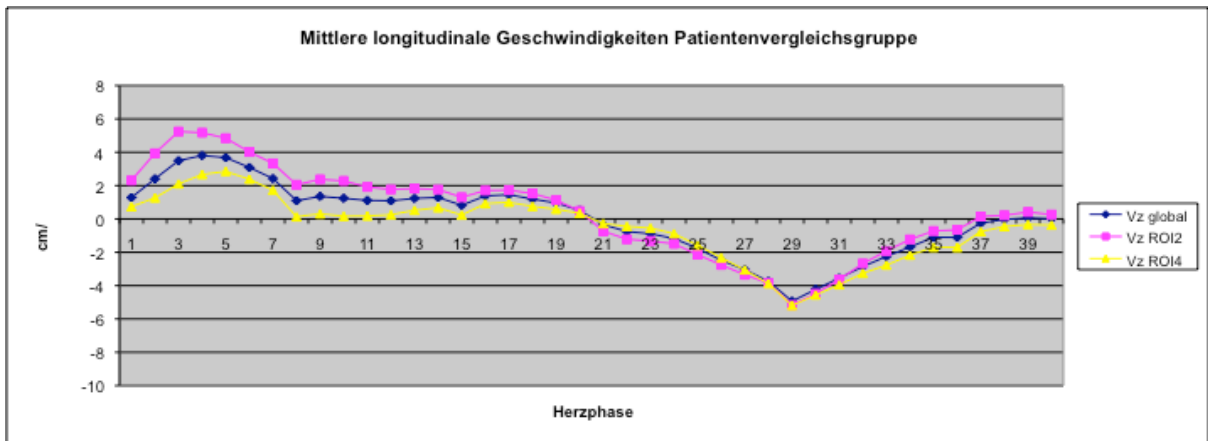


Abbildung 3-9  $V_z$  – Patientenvergleichsgruppe

In Abbildung 3-9 sieht man den Verlauf der longitudinalen Geschwindigkeiten bei der Patientenvergleichsgruppe über das gesamte Herz betrachtet sowie isoliert in den ROI 2 und 4 über einen Herzzyklus. Die blaue Linie gibt die Werte der globalen longitudinalen Geschwindigkeit wieder, die pinkfarbene Linie die Werte der ROI 2 sowie die gelbe Linie die Werte der ROI 4.

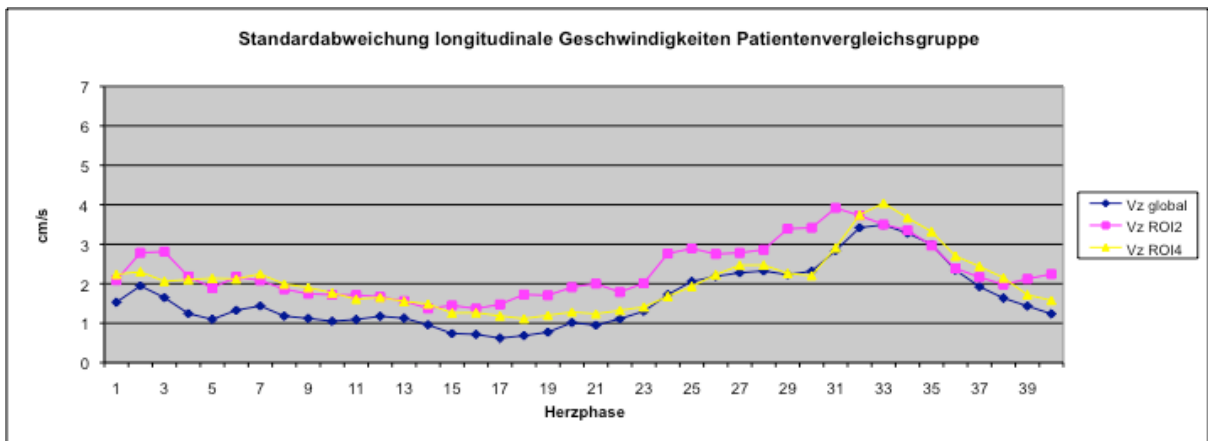


Abbildung 3-10: Standardabweichung der  $V_z$  bei der Patientenvergleichsgruppe

Die Abbildung 3-10 zeigt die Standardabweichung bei  $V_z$  bei der Patientenvergleichsgruppe in der globalen Ansicht sowie isoliert im Segment ROI 2 sowie ROI 4 im Verlauf über einen Herzzyklus.

In den nachfolgenden Tabellen auf Seite 73 werden die globalen sowie lokalen (ROI 2 bzw. 4) longitudinalen Geschwindigkeitsmaxima der Patientenvergleichsgruppe mit dem jeweiligen Messpunkt dargestellt. Zudem werden die Spannweiten

der Geschwindigkeiten mit der jeweiligen maximalen Standardabweichung für die globalen wie auch regionalen Messpunkte aufgeführt:

### 3.3.2.1. Globale Geschwindigkeitswerte

Zeitpunkt	Max. syst. $V_z$	Messpunkt	Max. diast. $V_z$	Messpunkt
V5	3,80 cm/s	4	4,93 cm/s	29

Tabelle 3-27: Geschwindigkeitsmaxima  $V_z$  global

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
V5	0,62 cm/s-3,49 cm/s	1,94 cm/s	2	3,49 cm/s	33

Tabelle 3-28: Maximale Standardabweichung von  $V_z$  global in der Systole bzw. Diastole sowie deren Spannweite

### 3.3.2.2. ROI 2

Zeitpunkt	Max. syst. $V_z$	Messpunkt	Max. diast. $V_z$	Messpunkt
V5	5,24 cm/s	3	5,17 cm/s	29

Tabelle 3-29: Geschwindigkeitsmaxima  $V_z$  – ROI2

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
V5	1,37 cm/s-3,92 cm/s	2,81 cm/s	3	3,92 cm/s	31

Tabelle 3-30: Maximale Standardabweichung von  $V_z$  ROI2 in der Systole bzw. Diastole sowie deren Spannweite

### 3.3.2.3. ROI 4

Zeitpunkt	Max. syst. $V_z$	Messpunkt	Max. diast. $V_z$	Messpunkt
V5	2,85 cm/s	5	5,19 cm/s	29

Tabelle 3-31: Geschwindigkeitsmaxima  $V_z$  – ROI4

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
V5	1,11 cm/s-4,04 cm/s	2,30 cm/s	2	4,04 cm/s	33

Tabelle 3-32: Maximale Standardabweichung von  $V_z$  ROI4 in der Systole bzw. Diastole sowie deren Spannweite

### 3.3.3. Zirkumferentielle Geschwindigkeitswerte

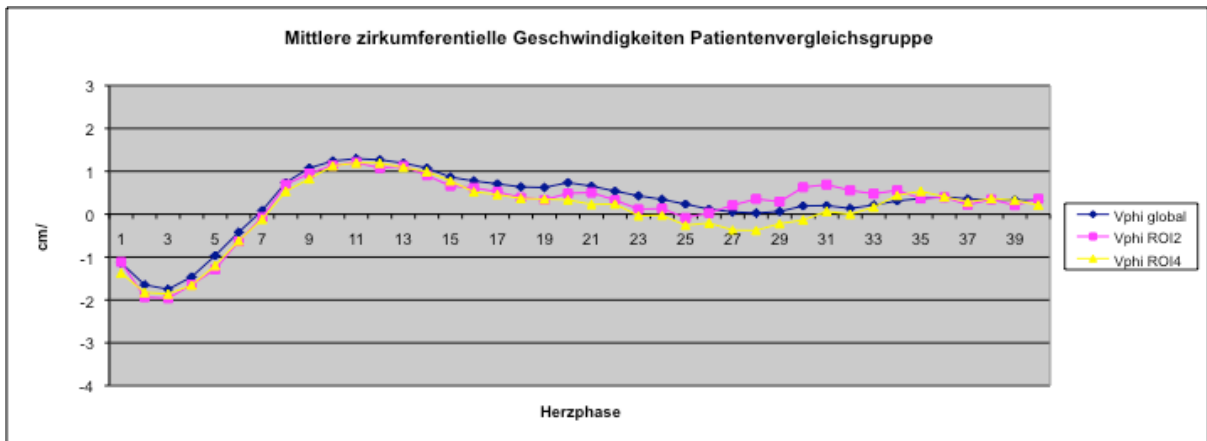


Abbildung 3-11:  $V_{phi}$  – Patientenvergleichsgruppe

Die Abbildung 3-11 zeigt den Verlauf der zirkumferentiellen Geschwindigkeiten während eines Herzzyklus. Die blaue Linie gibt die globalen Geschwindigkeitswerte wieder, die pinkfarbene Linie zeigt die Werte ROI 2, die gelbe Linie die Daten der ROI 4.

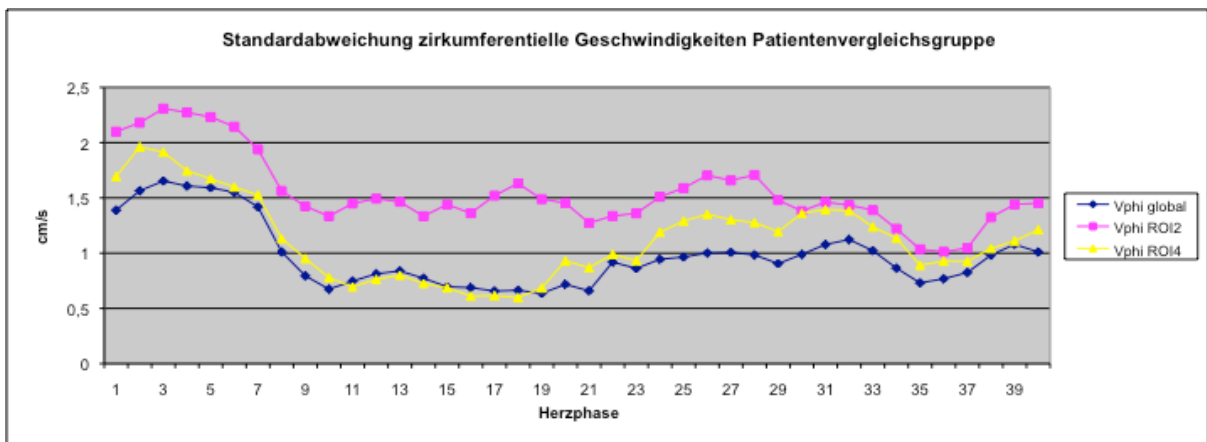


Abbildung 3-12: Standardabweichung der  $V_{phi}$  bei der Patientenvergleichsgruppe

In den nachfolgenden Tabellen auf Seite 75 werden die globalen sowie lokalen (ROI 2 bzw. 4) zirkumferentiellen Geschwindigkeitsmaxima der Patientenvergleichsgruppe mit dem jeweiligen Messpunkt dargestellt. Zudem werden die Spannweiten der Geschwindigkeiten mit der jeweiligen maximalen Standardabweichung für die globalen wie auch regionalen Messpunkte aufgeführt:

### 3.3.3.1. Globale Geschwindigkeitswerte

Zeitpunkt	Max. syst. $V_{\text{phi}}$	Messpunkt	Max. diast. $V_{\text{phi}}$	Messpunkt
V5	1,75 cm/s	3	0,65 cm/s	21

Tabelle 3-33: Geschwindigkeitsmaxima  $V_{\text{phi}}$  global

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
V5	0,64 cm/s-1,65 cm/s	1,65 cm/s	3	1,12 cm/s	32

Tabelle 3-34: Maximale Standardabweichung von  $V_{\text{phi}}$  global in der Systole bzw. Diastole sowie deren Spannweite

### 3.3.3.2. ROI 2

Zeitpunkt	Max. syst. $V_{\text{phi}}$	Messpunkt	Max. diast. $V_{\text{phi}}$	Messpunkt
V5	1,96 cm/s	3	0,69 cm/s	31

Tabelle 3-35: Geschwindigkeitsmaxima  $V_{\text{phi}}$  – ROI 2

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
V5	1,01 cm/s-1,71 cm/s	2,31 cm/s	3	1,71 cm/s	28

Tabelle 3-36: Maximale Standardabweichung von  $V_{\text{phi}}$  (ROI 2) in der Systole bzw. Diastole sowie deren Spannweite

### 3.3.3.3. ROI 4

Zeitpunkt	Max. syst. $V_{\text{phi}}$	Messpunkt	Max. diast. $V_{\text{phi}}$	Messpunkt
V5	1,86 cm/s	3	0,53 cm/s	35

Tabelle 3-37: Geschwindigkeitsmaxima  $V_{\text{phi}}$  – ROI 4

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
V5	0,60 cm/s-1,96 cm/s	1,96 cm/s	2	1,39 cm/s	31+32

Tabelle 3-38: Maximale Standardabweichung von  $V_{\text{phi}}$  (ROI 4) in der Systole bzw. Diastole sowie deren Spannweite

## 3.4. Patientenverlaufsgruppe

### 3.4.1. Erläuterungen

In den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.4 werden die gemessenen Werte der Patientenverlaufsgruppe demonstriert. Sie werden hinsichtlich einer signifikanten Veränderung der Geschwindigkeiten im Studienverlauf untersucht. Zudem geben Tabellen die jeweiligen Maximal- wie Minimalgeschwindigkeiten wieder. Es werden ebenfalls die Spannweiten der Messwerte sowie der jeweilige Messpunkt benannt. Die Daten werden nach Bewegungsrichtung (radial(3.4.2), longitudinal (3.4.3) sowie zirkumferentiell (3.4.4)) und weiter in die globalen und lokalen (ROI 2 sowie ROI 4) Geschwindigkeiten untergliedert.

### 3.4.2. Radiale Geschwindigkeiten

#### 3.4.2.1. Globale Geschwindigkeitswerte

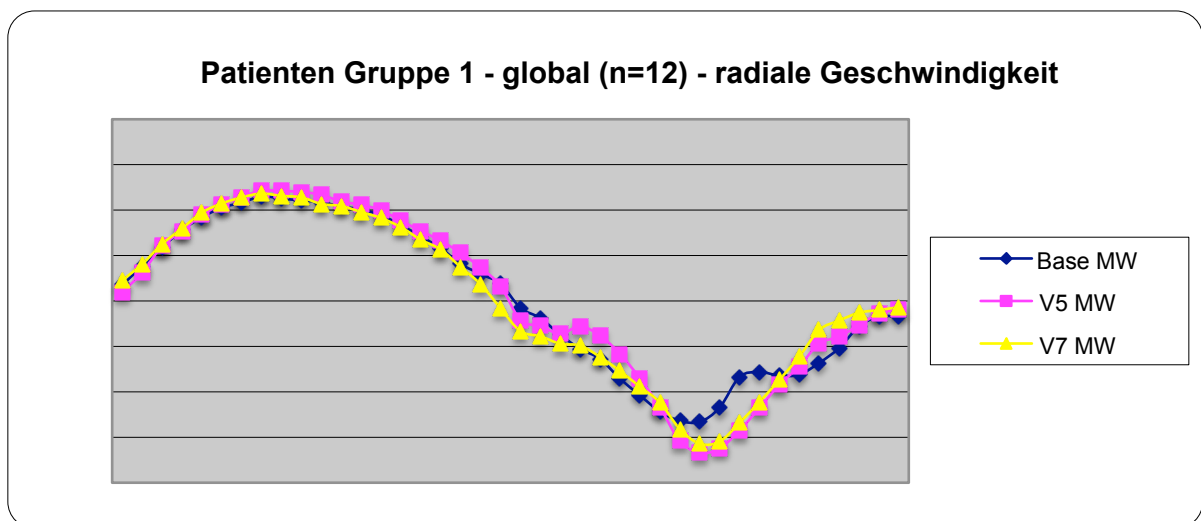


Abbildung 3-13:  $V_r$  global – Patientenverlaufsgruppe

Abbildung 3-13 zeigt den mittleren radialen Geschwindigkeitsverlauf der Patienten aus der ersten Patientengruppe (Base-, V5- sowie V7 Untersuchung vorliegend). Es sind die Kurven dieser drei Untersuchungen, die übereinander gelegt worden sind.

Zeitpunkt	Max. syst. $V_r$	Messpunkt	Max. diast. $V_r$	Messpunkt
Baseline	2,30 cm/s	8	2,66 cm/s	30
V5	2,43 cm/s	8	3,34 cm/s	30
V7	2,36 cm/s	8	3,14 cm/s	30

Tabelle 3-39: Geschwindigkeitsmaxima  $V_r$  global – Patientenverlaufsgruppe

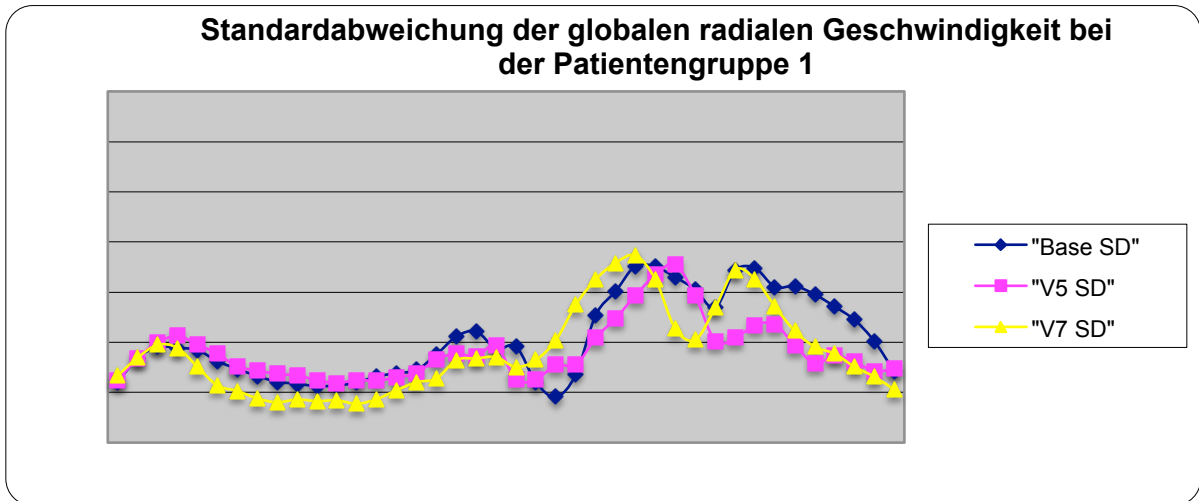


Abbildung 3-14: Standardabweichung  $V_r$  global im Verlauf des Herzzyklus der Patientenverlaufsgruppe

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
Baseline	0,46 cm/s-1,76 cm/s	1,11 cm/s	19	1,76 cm/s	27
V5	0,59 cm/s-1,77 cm/s	1,06 cm/s	4	1,77 cm/s	29
V7	0,39 cm/s-1,86 cm/s	0,97 cm/s	3	1,86 cm/s	27

Tabelle 3-40: Maximale Standardabweichung von  $V_r$  global in der Systole bzw. Diastole der Patientenverlaufsgruppe sowie deren Spannweite

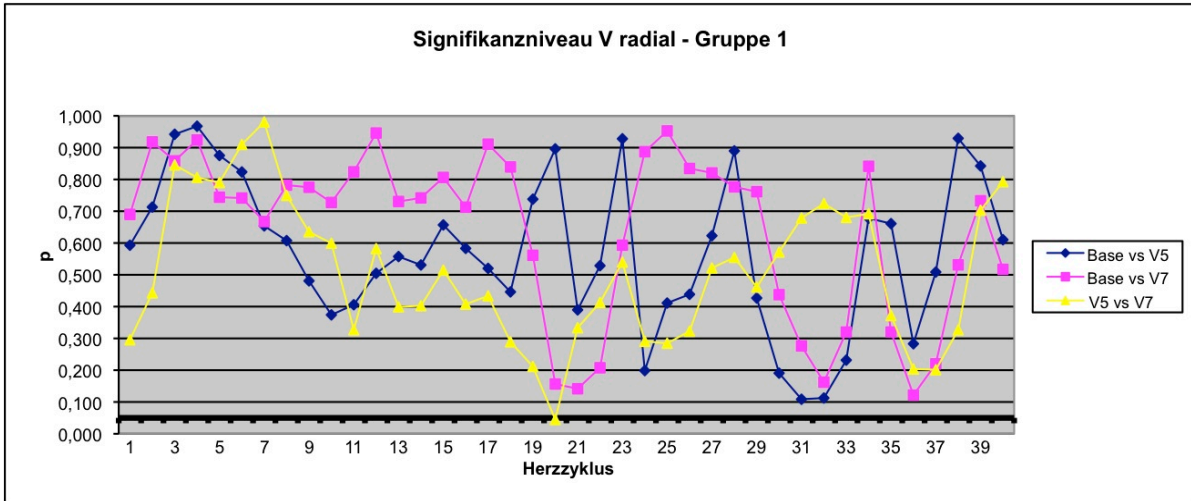


Abbildung 3-15: Signifikanzniveau von  $V_r$  im Vergleich Baseline vs. V5 bzw. V7 sowie V5 vs. V7 bei der Patientenverlaufsgruppe

Abbildung 3-15 zeigt die Unterschiede in der Entwicklung der globalen radialen Geschwindigkeit über den Verlauf des Beobachtungszeitraumes dieser Studie sowie zwischen den Untersuchungen V5 und V7. Es gibt zu keinem Messpunkt einen signifikanten Unterschied in den mittleren globalen radialen Geschwindigkeiten.

### 3.4.2.2. ROI 2

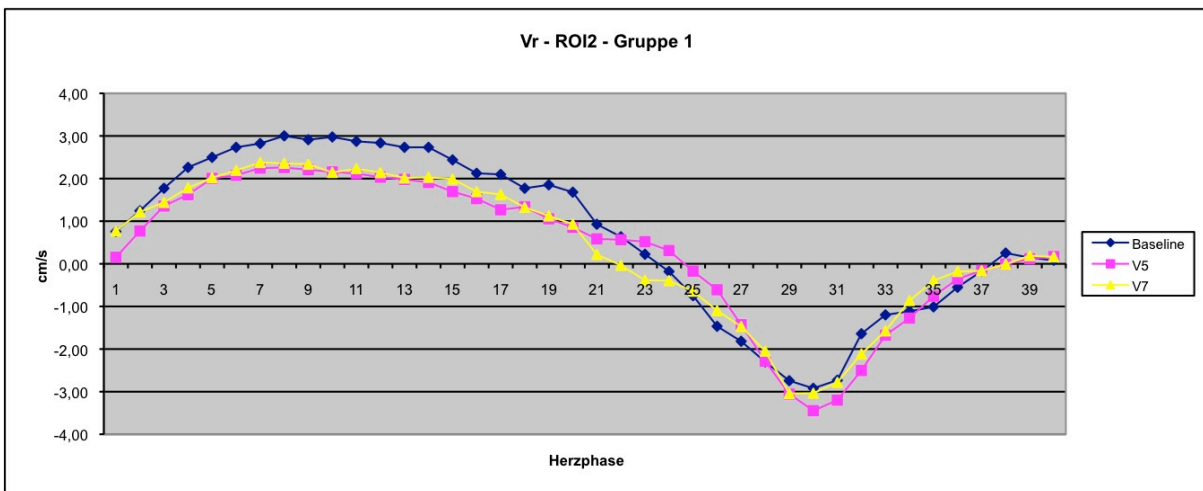


Abbildung 3-16:  $V_r$  ROI2 – Patientenverlaufsgruppe



Zeitpunkt	Max. syst. $V_r$	Messpunkt	Max. diast. $V_r$	Messpunkt
Baseline	3,00 cm/s	8	2,92 cm/s	30
V5	2,26 cm/s	8	3,45 cm/s	30
V7	2,36 cm/s	8	3,04 cm/s	29-30

Tabelle 3-41: Geschwindigkeitsmaxima  $V_r$  ROI2 – Patientenverlaufsgruppe

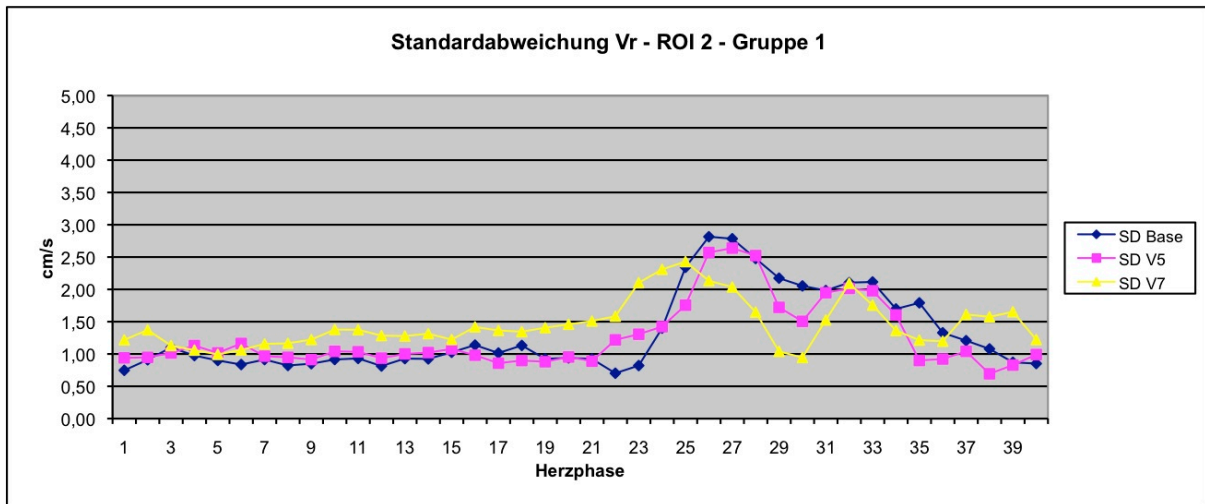


Abbildung 3-17: Standardabweichung  $V_r$  ROI2 im Verlauf des Herzzyklus der Patientenverlaufsgruppe

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
Baseline	0,70 cm/s-2,82 cm/s	1,14 cm/s	16	2,82 cm/s	26
V5	0,86 cm/s-2,64 cm/s	1,16 cm/s	6	2,64 cm/s	27
V7	0,70 cm/s-1,86 cm/s	1,42 cm/s	16	2,43 cm/s	25

Tabelle 3-42: Maximale Standardabweichung von  $V_r$  ROI2 in der Systole bzw. Diastole der Patientenverlaufgruppe sowie deren Spannweite

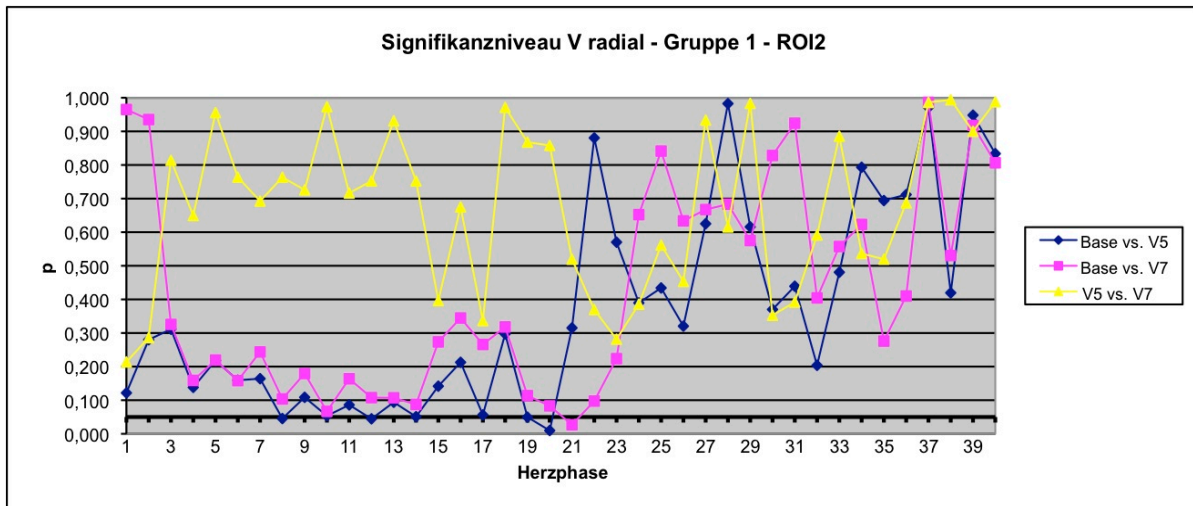


Abbildung 3 18: Signifikanzniveau von  $V_r$  ROI 2 im Vergleich Baseline zu V5 bzw. V7 sowie V5 vs. V7 bei der Patientenverlaufgruppe

Die Abbildung 3-18 zeigt, dass es im Vergleich zwischen der Baseline- sowie V5 Untersuchung an den Messpunkten 8 ( $p=0,045$ ), 12 ( $p=0,045$ ), 19 ( $p=0,05$ ) sowie 20 ( $p=0,01$ ) einen signifikanten Unterschied in den Geschwindigkeiten gibt.

Beim Vergleich der Baseline mit der V7 Untersuchung gibt es beim 21. Messpunkt einen signifikanten Unterschied ( $p=0,027$ ).

Bei Betrachtung der V5- mit der V7-Untersuchung findet sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied.

### 3.4.2.3. ROI 4

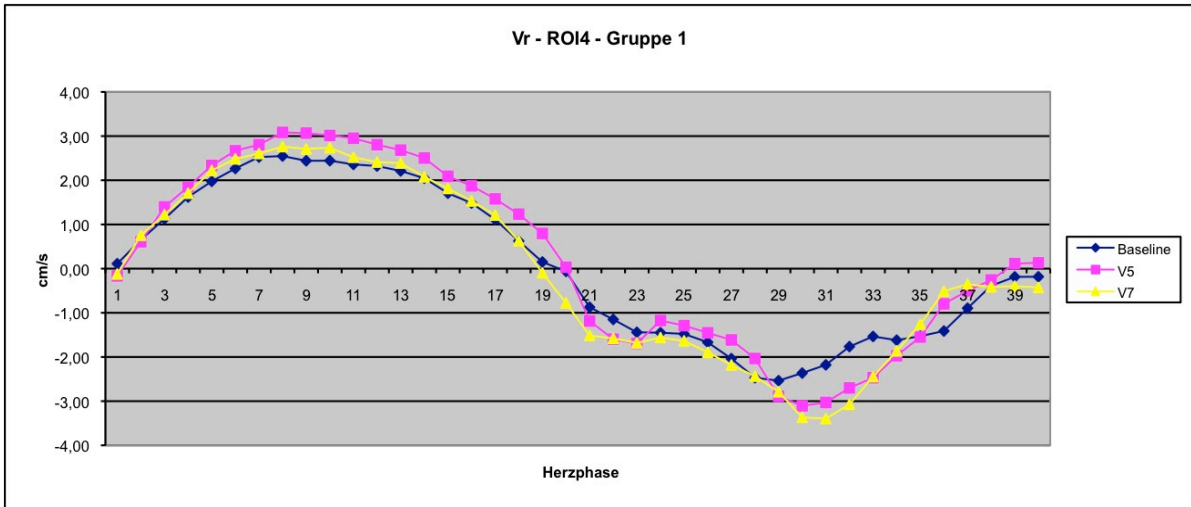


Abbildung 3-18:  $V_r$  ROI4 – Patientenverlaufsgruppe

Zeitpunkt	Max. syst. $V_r$	Messpunkt	Max. diast. $V_r$	Messpunkt
Baseline	2,55 cm/s	8	2,54 cm/s	29
V5	3,08 cm/s	8	3,11 cm/s	30
V7	2,76 cm/s	8	3,40 cm/s	31

Tabelle 3-43: Geschwindigkeitsmaxima  $V_r$  ROI 4 – Patientenverlaufsgruppe

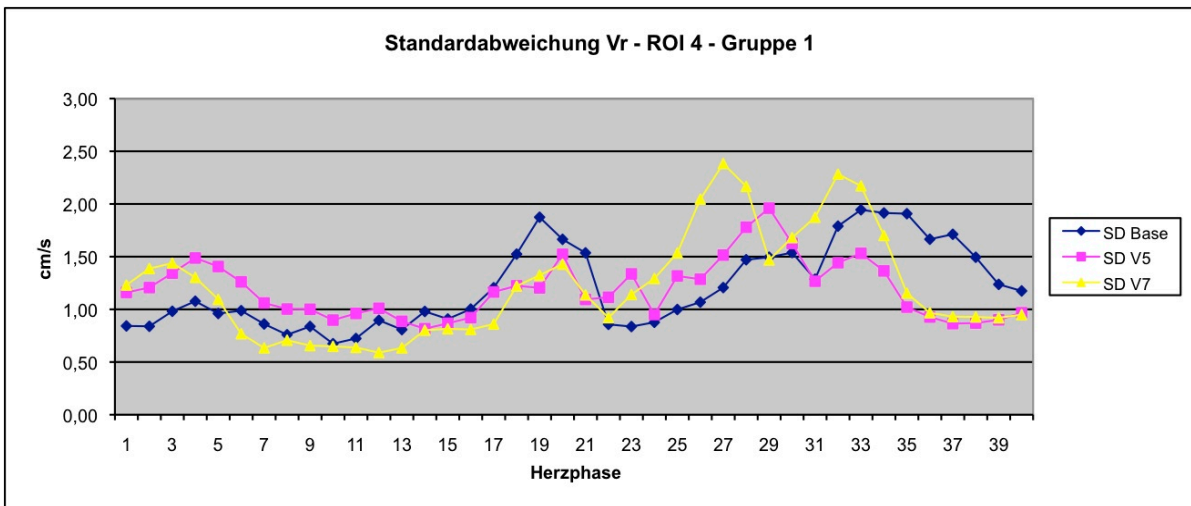


Abbildung 3-19: Standardabweichung  $V_r$  ROI 4 im Verlauf des Herzzyklus der Patientenverlaufsgruppe

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
Baseline	0,84 cm/s-1,94 cm/s	1,87 cm/s	19	1,94 cm/s	33
V5	0,82 cm/s-1,96 cm/s	1,52cm/s	20	1,96 cm/s	29
V7	0,59 cm/s-2,38 cm/s	1,44 cm/s	3	2,38 cm/s	27

Tabelle 3-44: Maximale Standardabweichung von  $V_r$  ROI 4 in der Systole bzw. Diastole der Patientenverlaufsgruppe sowie deren Spannweite

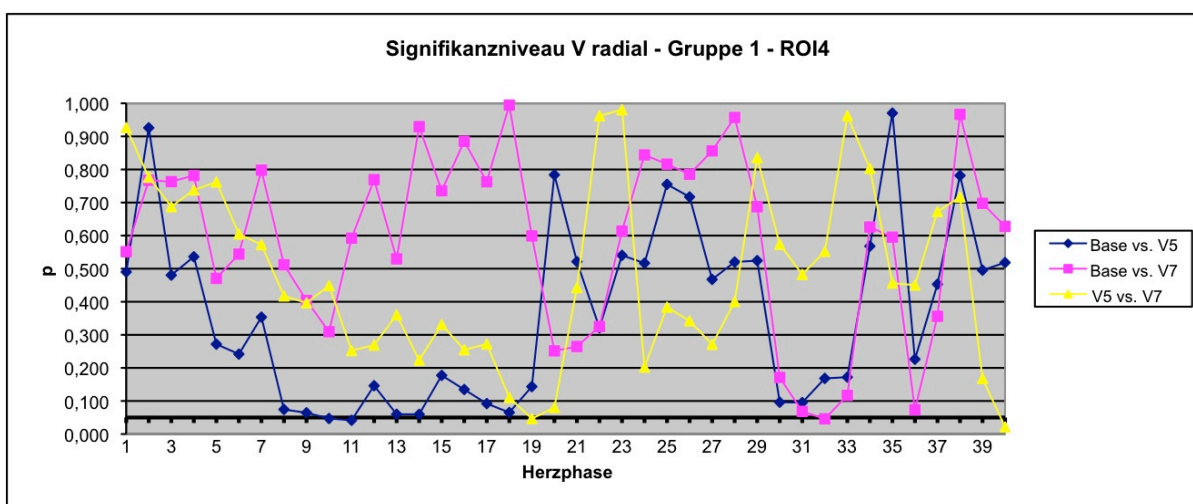


Abbildung 3-20: Signifikanzniveau von  $V_r$  ROI 4 im Vergleich Baseline zu V5 bzw. V7 sowie V5 zu V7 bei der Patientenverlaufsgruppe

Der Abbildung 3-20 kann man entnehmen, dass beim Vergleich der Geschwindigkeitsdaten der Baseline mit der V5-Untersuchung in den Messpunkten 10 ( $p=0,047$ ) und 11 ( $p=0,042$ ) ein signifikanter Unterschied vorliegt.

Bei Gegenüberstellung der Werte der Baseline- mit der V7-Untersuchung liegt im 32. Messpunkt ( $p=0,046$ ) ein signifikanter Unterschied vor.

Zudem ist bei der Betrachtung der Werte der V5- mit der V7-Untersuchung ein signifikanter Unterschied im 19. Messpunkt ( $p=0,046$ ) festzustellen.

### 3.4.3. Longitudinale Geschwindigkeiten

#### 3.4.3.1. Globale Geschwindigkeitswerte

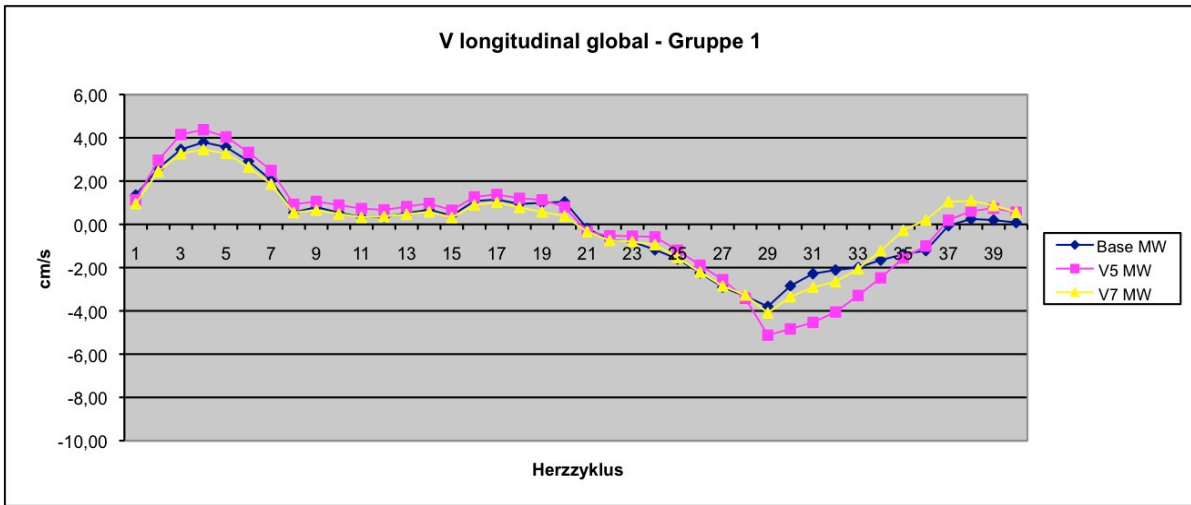


Abbildung 3-21:  $V_z$  global – Patientenverlaufsgruppe

Zeitpunkt	Max. syst. $V_z$	Messpunkt	Max. diast. $V_z$	Messpunkt
Baseline	3,79 cm/s	4	3,80 cm/s	29
V5	4,37 cm/s	4	5,12 cm/s	29
V7	3,46 cm/s	4	4,09 cm/s	29

Tabelle 3-45: Geschwindigkeitsmaxima  $V_z$  global – Patientenverlaufsgruppe

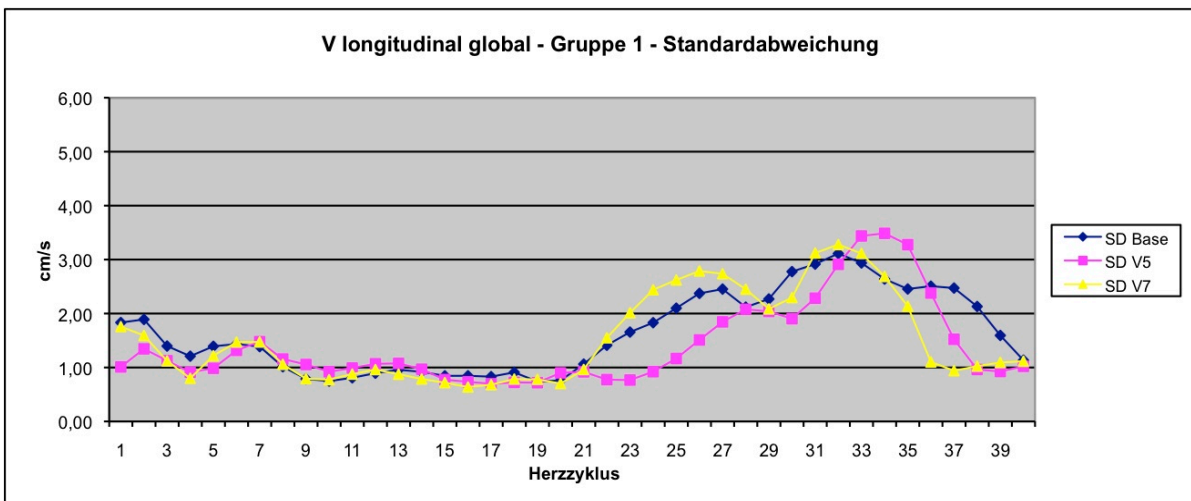


Abbildung 3-22: Standardabweichung  $V_z$  global im Verlauf des Herzzyklus der Patientenverlaufsgruppe

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
Baseline	0,75 cm/s-3,11 cm/s	1,89 cm/s	2	3,11 cm/s	32
V5	0,59 cm/s-3,49 cm/s	1,94 cm/s	2	3,49 cm/s	34
V7	0,64 cm/s-3,28 cm/s	1,96 cm/s	2	3,28 cm/s	32

Tabelle 3-46: Maximale Standardabweichung von  $V_z$  global in der Systole bzw. Diastole der Patientenverlaufgruppe sowie deren Spannweite

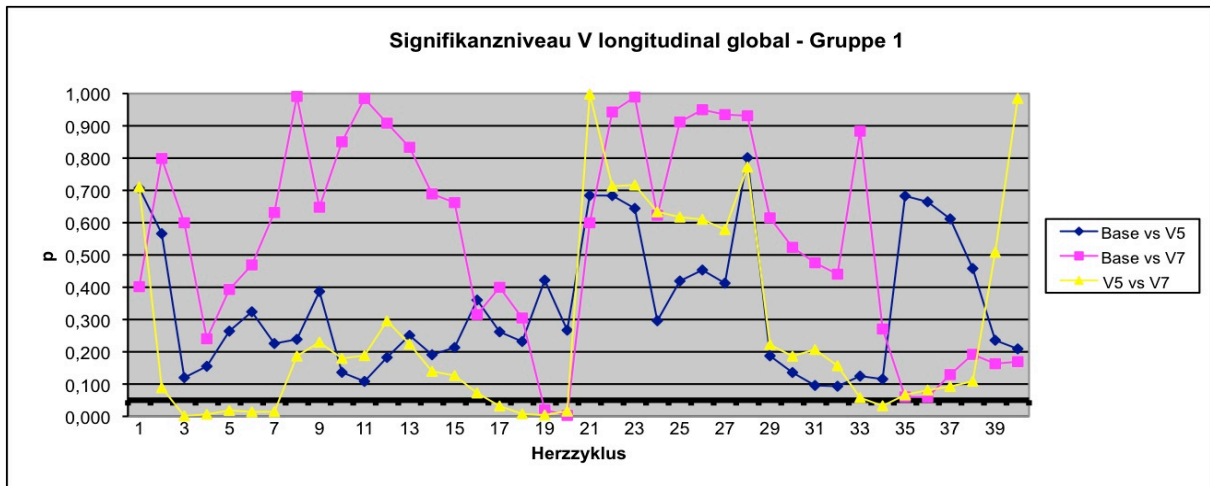


Abbildung 3-23: Signifikanzniveau von  $V_z$  im Vergleich Baseline vs. V5 bzw. V7 sowie V5 vs. V7 bei der Patientenverlaufgruppe

Ein  $p < 0,05$  findet sich beim Vergleich der Baseline- sowie der V7-Untersuchung an den Messpunkten 19 und 20 ( $p= 0,02$  bzw.  $p=0,016$ ).

Zudem findet sich ein  $p < 0,05$  beim Vergleich der Geschwindigkeitswerte der Untersuchungen V5 sowie V7 beim 3. und 7. Messpunkt ( $p=0,001, 0,006, 0,018, 0,014, 0,014$ ), 17. und 20. Messpunkt ( $p=0,032, 0,008, 0,004, 0,016$ ) sowie dem 34. Messpunkt ( $p=0,033$ ) (jeweils einschließlich) des Herzzyklus.

### 3.4.3.2. ROI 2

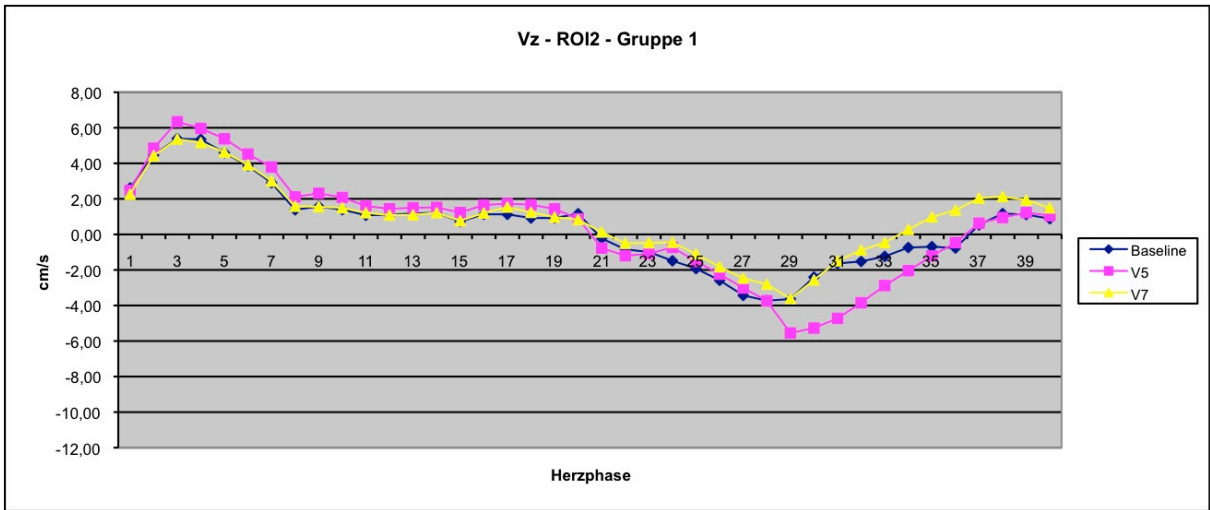


Abbildung 3-24:  $V_z$  - ROI 2 - Patientenverlaufsgruppe

Zeitpunkt	Max. syst. $V_z$	Messpunkt	Max. diast. $V_z$	Messpunkt
Baseline	5,38 cm/s	3	3,73 cm/s	28
V5	6,34 cm/s	3	5,55 cm/s	29
V7	5,36 cm/s	3	3,62 cm/s	29

Tabelle 3-47: Geschwindigkeitsmaxima  $V_z$  - ROI 2 - Gruppe 2

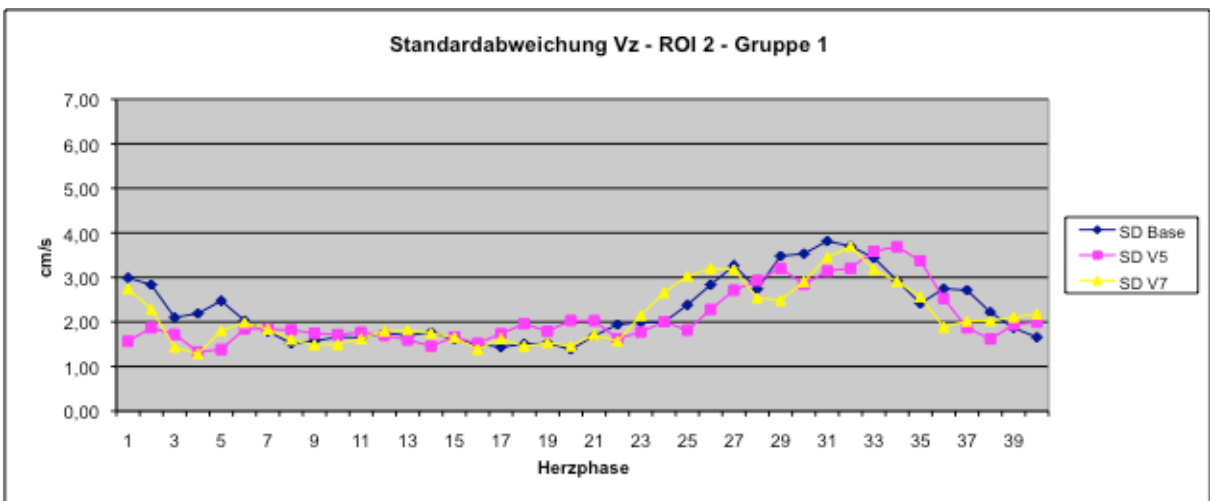


Abbildung 3-25: Standardabweichung  $V_z$  ROI 2 im Verlauf des Herzzyklus der Patientenverlaufsgruppe

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
Baseline	1,38 cm/s-3,82 cm/s	2,99 cm/s	1	3,82 cm/s	31
V5	1,38 cm/s-3,49 cm/s	2,03 cm/s	20+21	3,69 cm/s	34
V7	0,64 cm/s-3,28 cm/s	2,74 cm/s	1	3,69 cm/s	32

Tabelle 3-48: Maximale Standardabweichung von  $V_z$  ROI 2 in der Systole bzw. Diastole der Patientenverlaufsgruppe sowie deren Spannweite

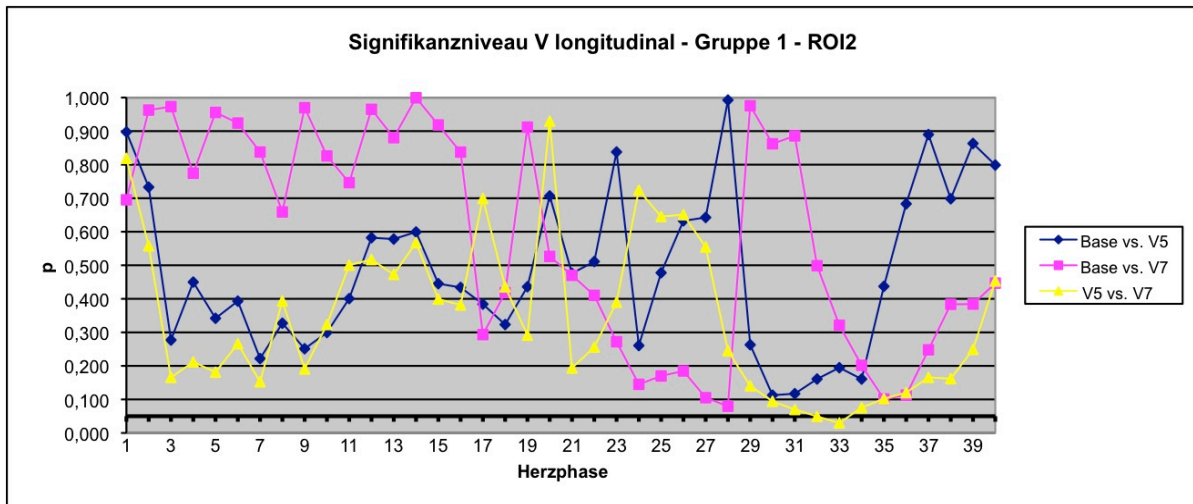


Abbildung 3-26: Signifikanzniveau von  $V_z$  (ROI2) im Vergleich von Baseline zu V5 bzw. V7 sowie V5 zu V7 bei Patientenverlaufsgruppe

Es liegt in den Messpunkten 32 ( $p=0,049$ ) sowie 33 ( $p=0,030$ ) beim Vergleich von der V5- zur V7-Untersuchung ein signifikanter Unterschied vor.

Ansonsten liegt keine Signifikanz vor.



### 3.4.3.3. ROI 4

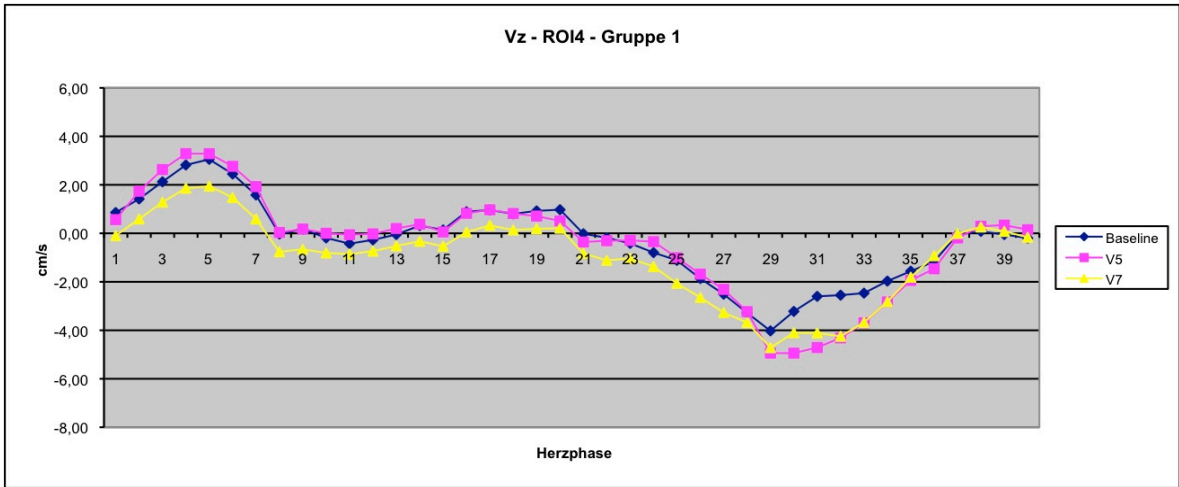


Abbildung 3-27:  $V_z$ - ROI 4 - Patientenverlaufsgruppe

Zeitpunkt	Max. syst. $V_z$	Messpunkt	Max. diast. $V_z$	Messpunkt
Baseline	3,05 cm/s	5	4,02 cm/s	29
V5	3,29 cm/s	4+5	4,94 cm/s	29
V7	1,94 cm/s	5	4,72 cm/s	29

Tabelle 3-49: Geschwindigkeitsmaxima  $V_z$  - ROI 4 - Gruppe 2

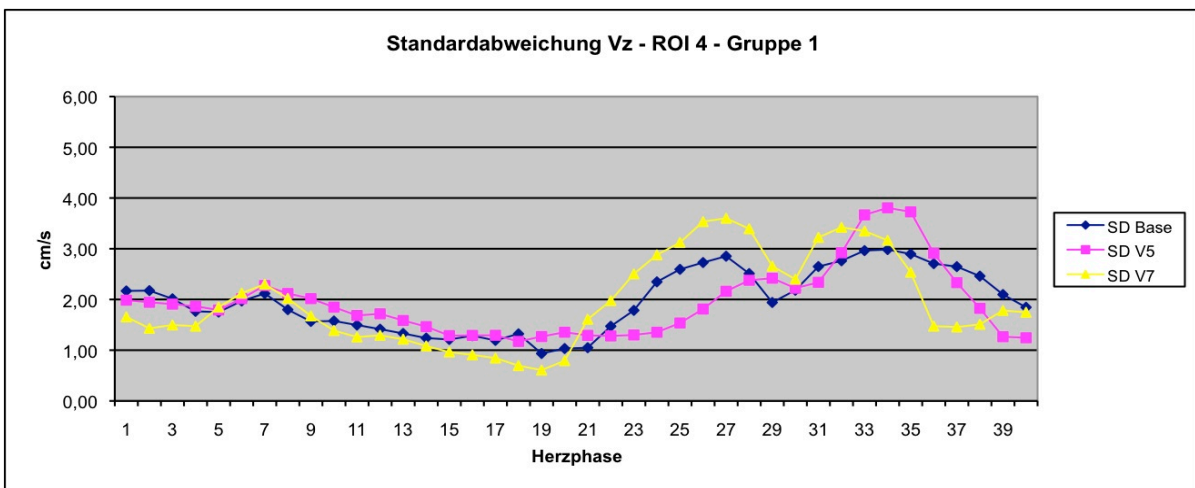


Abbildung 3-28: Standardabweichung  $V_z$  ROI 4 im Verlauf des Herzzyklus der Patientenverlaufsgruppe

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
Baseline	0,93 cm/s-3,82 cm/s	2,12 cm/s	7	2,98 cm/s	34
V5	1,17 cm/s-3,49 cm/s	2,27 cm/s	7	3,81 cm/s	34
V7	0,61 cm/s-3,28 cm/s	2,30 cm/s	7	3,60 cm/s	27

Tabelle 3-50: Maximale Standardabweichung von  $V_z$  ROI 4 in der Systole bzw. Diastole der Patientenverlaufsgruppe sowie deren Spannweite

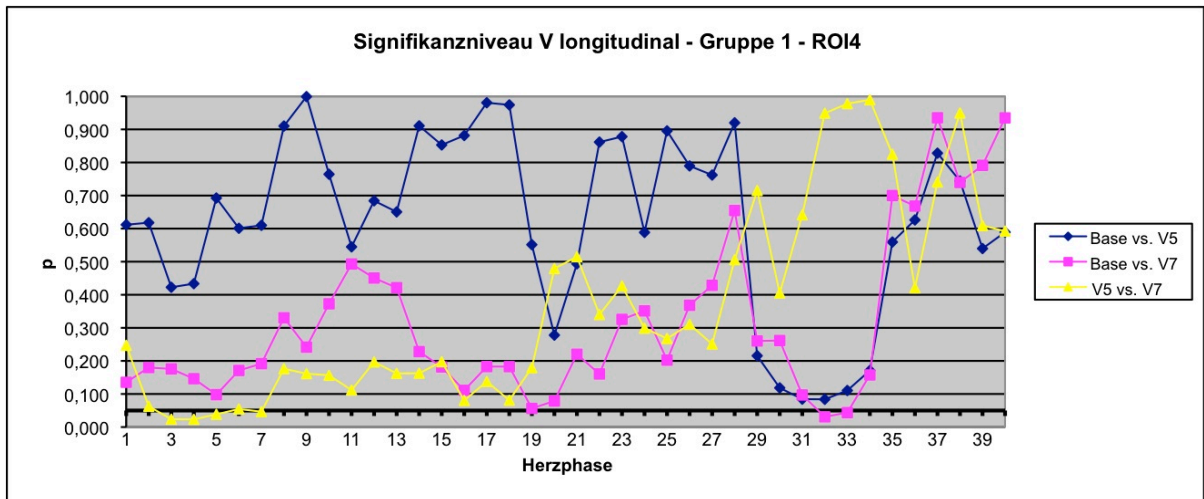


Abbildung 3-29: Signifikanzniveau von  $V_z$  (ROI 4) im Vergleich von Baseline zu V5 bzw. V7 sowie V5 zu V7 bei der Patientenverlaufsgruppe

Es liegt ein signifikanter Unterschied zwischen den in der Baseline- sowie V7 Untersuchungen gemessenen Geschwindigkeiten im 32. ( $p=0,031$ ) und 33. ( $p=0,044$ ) Messpunkt vor.

Beim Vergleich der in V5 sowie in V7 ermittelten Geschwindigkeiten fällt im 3. bis 5. ( $p=0,024, 0,023, 0,038$ ) sowie 7. Messpunkt ( $p=0,047$ ) ein signifikanter Unterschied auf.

### 3.4.4. Zirkumferentielle Durchschnittsgeschwindigkeiten

#### 3.4.4.1. Globale Geschwindigkeitswerte

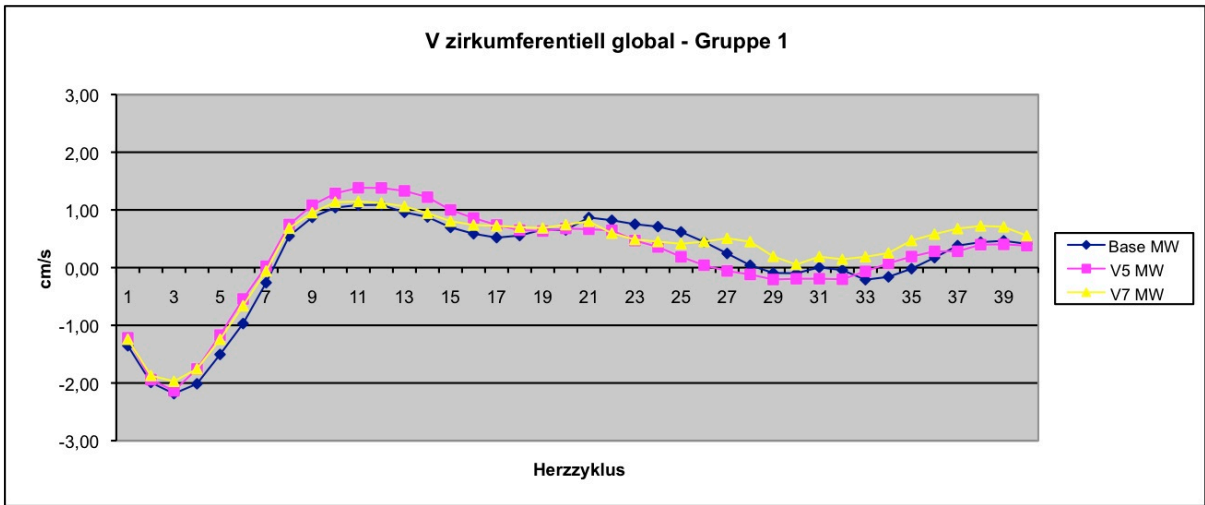


Abbildung 3-30:  $V_{\text{phi}}$  global – Patientenverlaufsgruppe

Zeitpunkt	Max. syst. $V_{\text{phi}}$	Messpunkt	Max. diast. $V_{\text{phi}}$	Messpunkt
Baseline	2,18 cm/s	3	0,80 cm/s	21
V5	2,14 cm/s	3	0,66 cm/s	21
V7	1,97 cm/s	3	0,80 cm/s	21

Tabelle 3-51: Geschwindigkeitsmaxima  $V_{\text{phi}}$  global – Patientenverlaufsgruppe

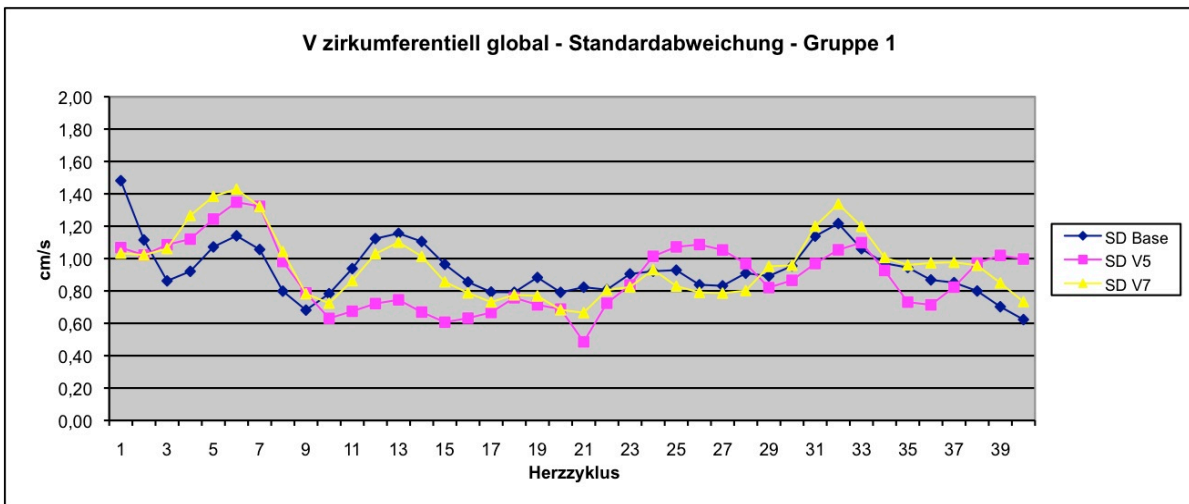


Abbildung 3-31: Standardabweichung  $V_{\text{phi}}$  global im Verlauf des Herzzyklus der Patientenverlaufsgruppe

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
Baseline	0,75 cm/s-3,11 cm/s	1,47 cm/s	1	1,22 cm/s	32
V5	0,59 cm/s-3,49 cm/s	1,35 cm/s	6	1,09 cm/s	26
V7	0,64 cm/s-3,28 cm/s	1,43 cm/s	6	1,34 cm/s	32

Tabelle 3-52: Maximale Standardabweichung von  $V_{phi}$  global in der Systole bzw. Diastole der Patientenverlaufsgruppe sowie deren Spannweite

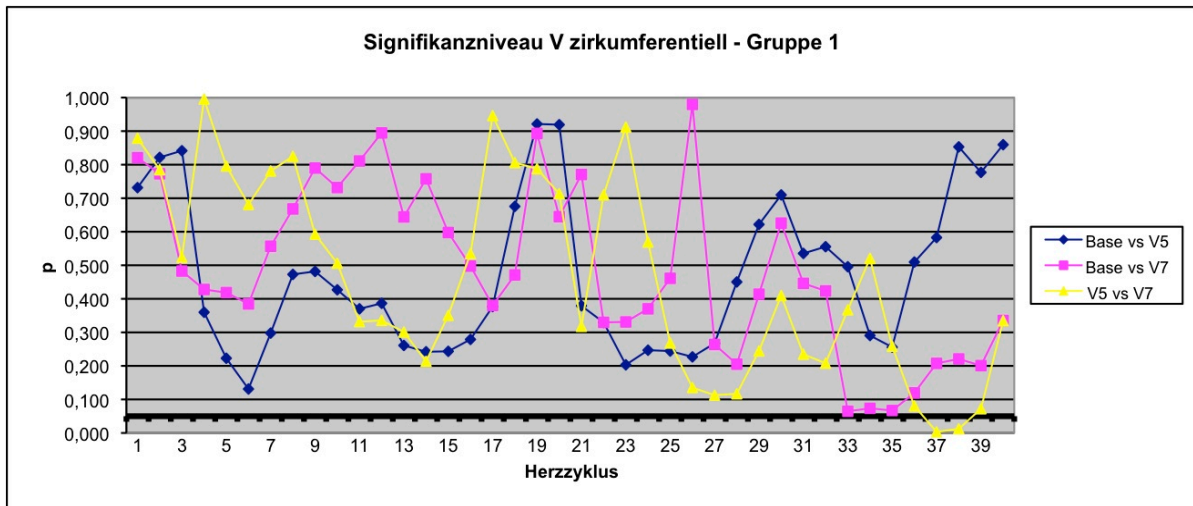


Abbildung 3-32: Signifikanzniveau von  $V_{phi}$  global im Vergleich Baseline zu V5 bzw. V7 sowie V5 zu V7 bei der Patientenverlaufsgruppe

Ein  $p < 0,05$  findet sich im 37. ( $p=0,003$ ) sowie 38. ( $p=0,012$ ) Messpunkt beim Vergleich der in der V5- und V7-Untersuchung erhobenen Werten.

### 3.4.4.2. ROI 2

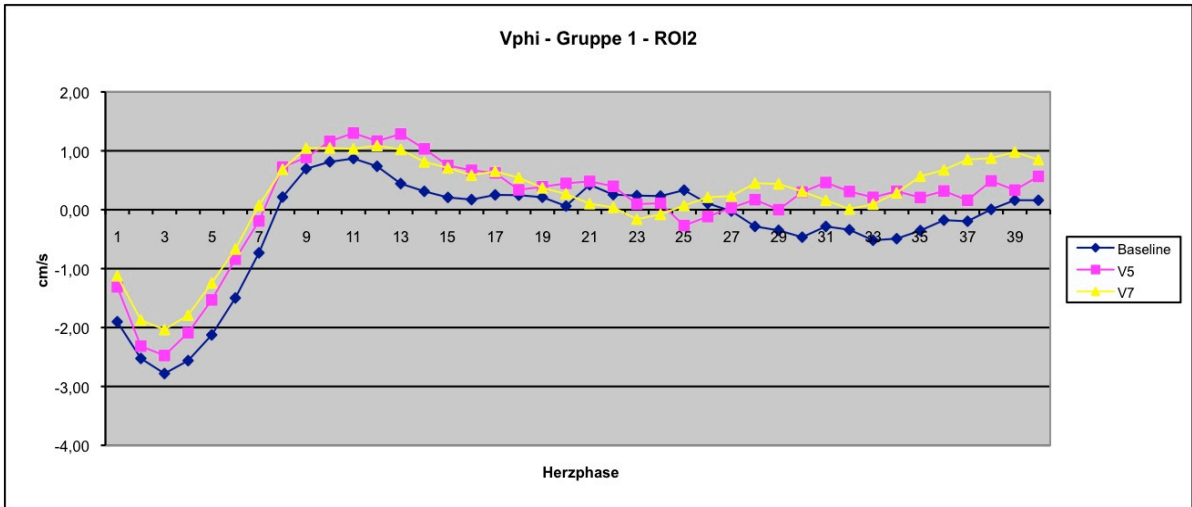


Abbildung 3-33:  $V_{\text{phi}}$  ROI 2 – Patientenverlaufsgruppe

Zeitpunkt	Max. syst. $V_{\text{phi}}$	Messpunkt	Max. diast. $V_{\text{phi}}$	Messpunkt
Baseline	2,78 cm/s	3	0,52 cm/s	33
V5	2,48 cm/s	3	0,57 cm/s	40
V7	2,04 cm/s	3	0,98 cm/s	39

Tabelle 3-53: Geschwindigkeitsmaxima  $V_{\text{phi}}$  – ROI 2 – Patientenverlaufsgruppe

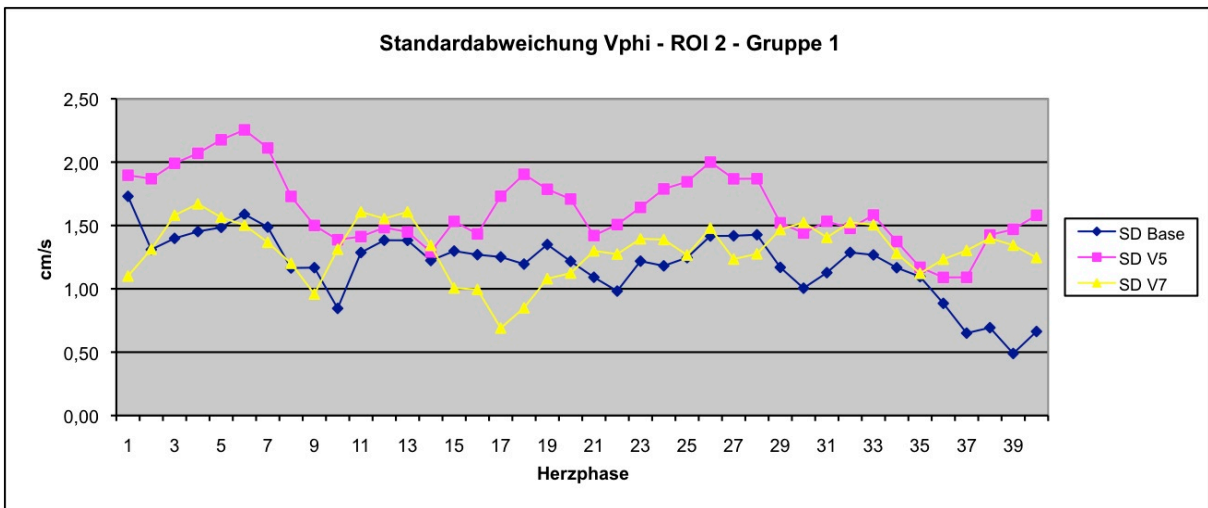


Abbildung 3-34: Standardabweichung  $V_{\text{phi}}$  ROI 2 im Verlauf des Herzzyklus der Patientenverlaufsgruppe

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
Baseline	0,49 cm/s-1,73 cm/s	1,73 cm/s	1	1,48 cm/s	28
V5	1,09 cm/s-2,25 cm/s	2,25 cm/s	6	2,00 cm/s	26
V7	0,69 cm/s-1,67 cm/s	1,67 cm/s	4	1,52 cm/s	30+32

Tabelle 3-54: Maximale Standardabweichung von  $V_{\text{phi}}$  (ROI 2) in der Systole bzw. Diastole der Patientenverlaufsgruppe sowie deren Spannweite

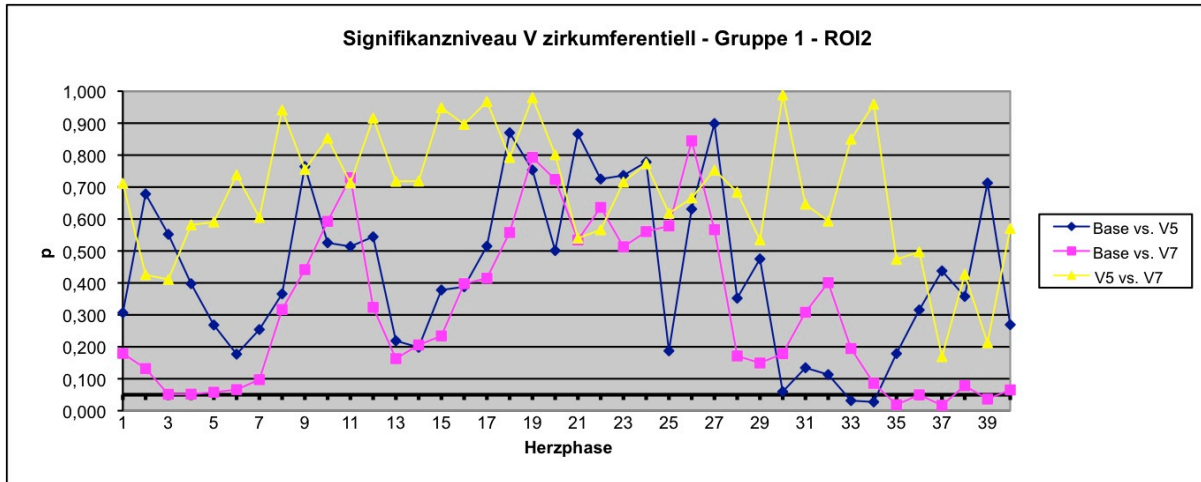


Abbildung 3-35: Signifikanzniveau von  $V_{\text{phi}}$  ROI 2 im Vergleich Baseline zu V5 bzw. V7 sowie V5 zu V7 bei der Patientenverlaufsgruppe

Es findet sich beim Vergleich der Baseline mit der V5-Untersuchung im 33. (p=0,032) und 34. (p=0,027) Messpunkt ein signifikanter Unterschied.

Zudem findet sich ein ebenfalls signifikanter Unterschied in den Messpunkten 35-37 (p=0,019, 0,05, 0,017) sowie im 39. Messpunkt (p=0,036) beim Vergleich der Baseline mit den V7-Werten.

### 3.4.4.3. ROI 4

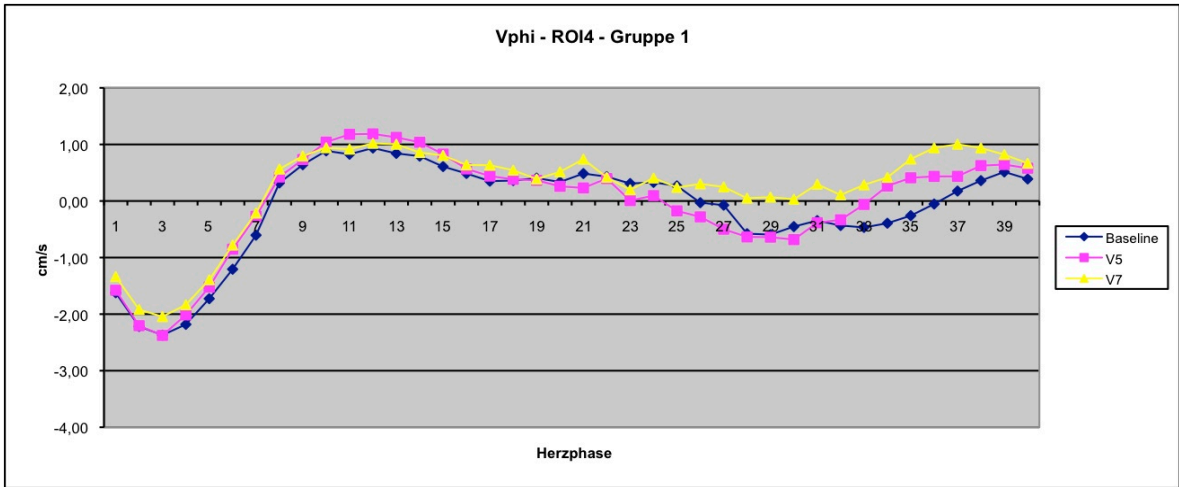


Abbildung 3-36:  $V_{\text{phi}}$  – ROI 4 – Patientenverlaufsgruppe

Zeitpunkt	Max. syst. $V_{\text{phi}}$	Messpunkt	Max. diast. $V_{\text{phi}}$	Messpunkt
Baseline	2,37 cm/s	3	0,59 cm/s	29
V5	2,38 cm/s	3	0,68 cm/s	30
V7	2,04 cm/s	3	1,00 cm/s	37

Tabelle 3-55: Geschwindigkeitsmaxima  $V_{\text{phi}}$  – ROI 4 – Patientenverlaufsgruppe

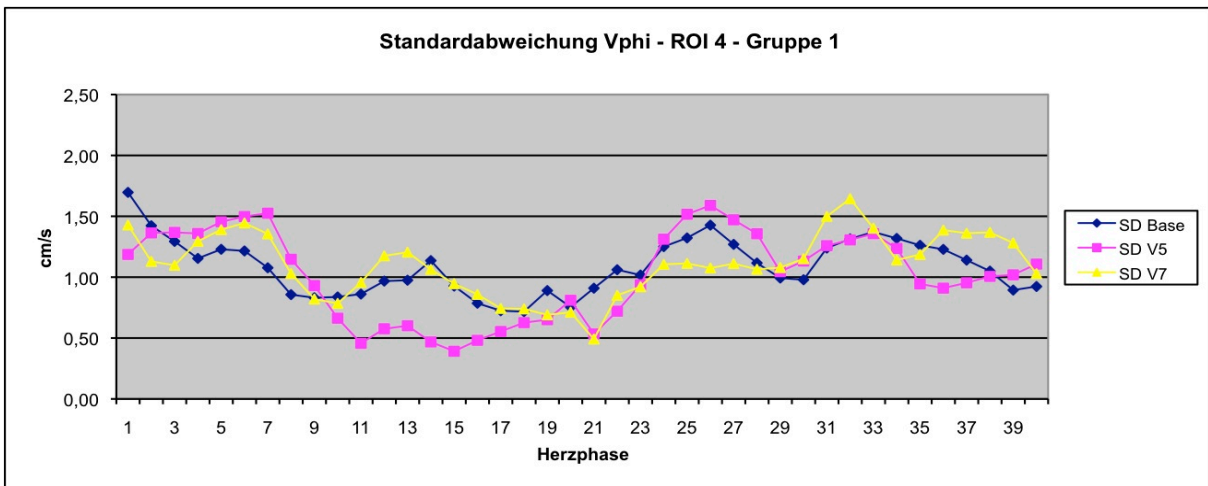


Abbildung 3-37: Standardabweichung  $V_{\text{phi}}$  ROI 4 im Verlauf des Herzzyklus der Patientenverlaufsgruppe

Zeitpunkt	Spannweite	Max. Abw. Systole	Messpunkt	Max. Abw. Diastole	Messpunkt
Baseline	0,72 cm/s-1,73 cm/s	1,70 cm/s	1	1,43 cm/s	26
V5	0,39 cm/s-2,25 cm/s	1,53 cm/s	7	1,59 cm/s	26
V7	0,49 cm/s-1,67 cm/s	1,44 cm/s	6	1,64 cm/s	32

Tabelle 3-56: Maximale Standardabweichung von  $V_{\text{phi}}$  (ROI 4) in der Systole bzw. Diastole der Patientenverlaufgruppe sowie deren Spannweite

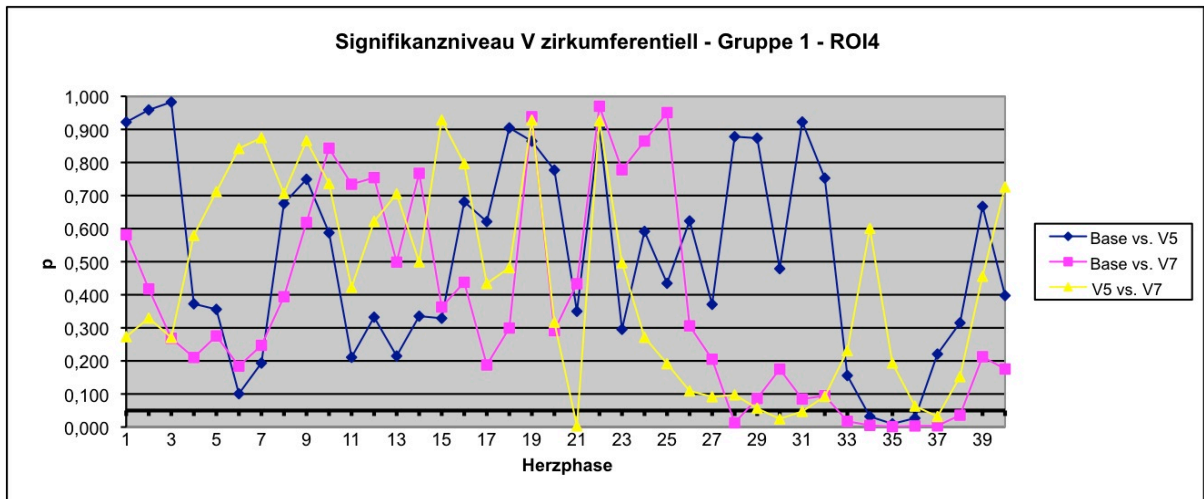


Abbildung 3-38: Signifikanzniveau von  $V_{\text{phi}}$  ROI 4 im Vergleich Baseline zu V5 bzw. V7 sowie V5 zu V7 bei Patientenverlaufgruppe

Beim Vergleich der Baseline- mit den V5-Geschwindigkeiten fällt ein signifikanter Unterschied in den Messpunkten 34-36 auf ( $p=0,032, 0,010, 0,027$ ).

Betrachtet man den Vergleich der Baseline-Geschwindigkeitswerte mit denen aus der V7 Folgeuntersuchung, so findet sich in den Messpunkten 28 ( $p=0,013$ ) sowie 33- 38 ( $p=0,017, 0,005, 0,001, 0,003, 0,004$ ) ein signifikanter Unterschied.

Zudem gibt es auch beim Vergleich der Werte aus der V5- mit der V7 Untersuchung in den Messpunkten 21 ( $p=0,003$ ), 30 ( $p=0,025$ ), 31 ( $p=0,047$ ) sowie 37 ( $p=0,032$ ) signifikante Unterschiede.



### 3.4.5. Echographieuntersuchung

Patienten ID	LV-WBS	LVDd	LVDs	LVEF	LVFS	IVSd	LVPWd	LA	Ao-root	AV-Vmax	MV-E	MV-A	MV-E/A	DT (MV-E)	E/E'	TI-Vmax	sPAP	ZVD
201-009	nein	43	26	71,00%	39,00%	11	11	30	27		1,1	0,5	2,3	211		2,4	28	5
201-005	nein	39	21	70,00%	45,00%	12	11	30	26	0,9	0,9	0,5	1,5	81	9		9	
201-012	nein	53		56,00%		13	13	37	31		0,7	0,5	1,3	228		2	22	5
203-016	nein	53	37	51,00%	30,00%	15	15	30		1,2	0,8	0,6	1,3	234	7,5	2,3	26	5
203-022	nein	53	35	70,00%	34,00%	10	9	38	35	1,4	0,8	0,6	1,4	215		1,6	16	5
203-024	nein	37	22	69,00%	41,00%	9	9	18	27	1	0,8	0,6	1,3	98		1,6	16	5
205-003	nein	45	30	61,00%	33,00%	11	11	33	29	0,9	0,6	1,5		112		2,3	26	5
206-020	nein	53	39	56,00%	27,00%	12	12	30	34		0,8	0,6	1,4	153				
206-021	nein	37				10	10	27	30	1	0,7	0,6	1,1	132		2	19,5	2,5
206-023	nein	37	29	49,00%	21,00%	9	9	22	26		0,4	0,4	0,9	247		2,2	24	5
206-025	nein	34	21	69,00%	37,00%	10	9	20	26	1	0,5	0,6	1	154			7	
206-030	nein	41	26	63,00%	35,00%	12	10		36	1,2	0,9	0,4	2,2	197		2,2	25	5
206-015	nein	42	25	62,00%	41,00%	13	13	29	26		0,8	0,5	1,7	168		1,9	19	5
203-023	nein	44				8	9	25	30	1,1	0,7	0,6	1,2	180		1,4	13	5
203-006	nein	35	20	73,00%	45,00%	13	13	31	26		0,8	0,7	1,2	143	9	2,1	23	5
202-014	nein	41		70,00%		12	11	30	37	0,9	0,6	0,6	1,1	274	6	2,4	28	5
201-017	nein	32		57,00%		12	11	34	35		0,5	0,7	0,7	265				
<b>Durchschnitt:</b>		42,29	27,58	63,13%	35,67%	11,29	10,94	29,00	30,06	1,06	0,73	0,62	1,35	181,88	7,88	2,03	20,10	4,81
<b>Referenzwerte:</b>		<56 mm	<40mm	>50	25-35%	5-12mm	5-12 mm	<40mm	28-44mm	<1,8 m/s	5-1,0 m/s	,3-,7m/s	,5-1,9	150-220ms	<10		<35	

Tabelle 3-57: Ergebnisse der Echokardiographie-Untersuchung der Patienten – Baseline-Untersuchung

Patienten ID	LV-WBS	LVDd	LVDs	LVEF	LVFS	IVSd	LVPWd	LA	Ao-root	AV-Vmax	MV-E	MV-A	MV-E/A	DT (MV-E)	E/E'	TI-Vmax	sPAP	ZVD
201-009	nein	45	35		28,00%	9	10	32	31	1,1	0,8	0,7	1,2	173		2	18,5	2,5
201-005	nein	39	21	70,00%	46,00%	10	10	35	26	1,2	1	0,4	2,6	174		1,1	10	5
201-012	nein	50	37	63,00%	30,00%	13	13	35	30	1,2	0,6	0,4	1,5	207	5	2,3	23,5	2,5
203-016	ja	52	38	42,00%	27,00%	14	15	26	32	1	0,6	0,8	0,8	262		1,3	12	5
203-022	nein	54	41	64,00%	24,00%	11	10	35	37	1,3	0,8	0,6	1,5	131	6	2,2	26,5	7,5
203-024	nein	38	26		31,00%	9	8	19	27	1,1	1	0,7	1,3	181	7		6,5	
205-003	nein	47	28	65,00%	41,00%	12	12	37	29	1	0,8	0,6	1,3	110	7,5	1,9	20	5
206-020	nein	53	44	51,00%	20,00%	10	10	35	35	1	0,6	0,4	1,4	122	5	1,8	15,5	2,5
206-021	nein	37	25	54,00%	32,00%	11	10	27	30		0,6	0,5	1,3	182				
206-023	ja	38	31		20,00%	8	7	28	26	0,8	0,5	0,4	1,2	153	7	2,5	28,5	2,5
206-025	nein	36	26	68,00%	28,00%	9	8	26	25	0,9	0,6	0,5	1,3	166	6		5,5	
206-030	nein	50	34	62,00%	32,00%	11	9	39	40	1	0,6	0,5	1,2	202	9	2,6	28,5	2,5
206-015	nein	45	28	70,00%	39,00%	11	11	33	28	0,9	0,7	0,4	1,7	166	7			
203-023	nein	48	31	58,00%	34,00%	7	6	28	29	1,3	0,6	0,6	1	271	6		6,5	
202-014	nein	39		70,00%		11	11	32	36	1,1	0,6	0,6	1	256	7	2,78	33,5	2,5
201-017	nein	43				10	10	36	37	1,1	0,5	0,8	0,6	222	6	1,2	11	2,5
203-002	nein	40	22	70,00%	45,00%	12	12	31	27		0,6	0,6	1,1	271	7,5			
203-001	nein	48	26	70,00%	45,00%	13	13				0,8	0,4	2	199				
202-009	nein	44	28	62,00%	37,00%	12	11	33	27	1	0,9	0,4	2,1	179		1,8	19	5
202-004	nein	42	28		34,00%	12	12	32	32	1,1	0,7	0,5	1,4	143	9	1,4	18	10
201-002	nein	37	26	59,00%	30,00%	12	12	35	28		0,7	0,3	2,1	116		2,2	24	5
201-001	nein	41	25	66,00%	39,00%	9	9	28	28		0,8	0,6	1,4	221				
<b>Durchschnitt:</b>		43,91	30,00	62,59%	33,10%	10,73	10,41	31,52	30,48	1,06	0,70	0,53	1,41	186,68	6,79	1,93	18,06	4,29
<b>Referenzwerte:</b>		<56 mm	<40mm	>50	25-35%	5-12mm	5-12 mm	<40mm	28-44mm	<1,8 m/s	0,5-1,0 m/s	0,3-0,7m/s	0,5-1,9	150-220ms	<10		<35	

Tabelle 3-58: Ergebnisse der Echokardiographie-Untersuchung der Patienten – V5 Untersuchung

Patienten ID	LV-WBS	LVDd	LVDs	LVEF	LVFS	IVSd	LVPWd	LA	Ao-root	AV-Vmax	MV-E	MV-A	MV-E/A	DT (MV-E)	E/E'	TI-Vmax	sPAP	ZVD
201-009	nein	45	34		33,00%	9	9	35	30	1,3	0,9	0,6	1,6	190	5	2,5	29	2,5
201-005	nein	39	24	70,00%	40,00%	12	11	31	28	0,9	0,7	0,5	1,5	129	6			
201-012	nein	52	36	57,00%	32,00%	13	13	36	34	1,2	0,6	0,5	1,1	161	6	2,5	29	2,5
203-016	nein	52	39		26,00%	15	14	33	34		0,8	0,7	1,1	197		2	24,5	7,5
203-022	nein	53	35	57,00%	34,00%	11	10	35	37	1,2	0,6	0,5	1,2	199	5	2,4	33	7,5
203-024	nein	34	18		50,00%	9	8	18	26	1,1	1	0,5	2,1	157	8	2,1	23	2,5
205-003	nein	44	32	62,00%	33,00%	10	11	40	29	1,1	0,8	0,4	1,7	99	5	2	21	2,5
206-020	nein	52	42	57,00%	23,00%	10	10	31	32	1,1	0,6	0,5	1,3	169	5	2,4	29	2,5
206-021	nein	40	27		33,00%	9	9	25	30	0,9	0,6	0,4	1,4	204	5			
206-023	ja	38	30		23,00%	10	7	26	25		0,5	0,3	1,9	189	8	2,2	20	
206-025	nein	33	24	65,00%	32,00%	11	9	25	25	0,8	0,5	0,5	1,1	132				
206-030	nein	48	30	65,00%	37,00%	11	10	36	35	1,2	0,6	0,4	1,3	194	8	2,3	26	2,5
203-002	nein	45		67,00%		10	9	39	33	1,2	0,6	0,6	1	208	8			
203-001	nein	44	30	70,00%	31,00%	13	13	39	31		0,8	0,4	2,2	157				
202-009	nein	40	30	62,00%	28,00%	12	11	30	28	0,9	0,6	0,5	1,3	224	4			
202-004	nein	44	32	67,00%	28,00%	11	11	34	26		0,8	0,5	1,7	172		2,9	38	5
201-002	nein	37	20	57,00%	45,00%	10	10	27	27		0,8	0,3	2,4	134		2,2	24	5
201-001		39	23	69,00%	41,00%	10	11	29	28		0,8	0,6	1,4	167				
<b>Durchschnitt:</b>		43,28	29,76	63,46%	33,47%	10,89	10,33	31,61	29,89	1,08	0,70	0,48	1,52	171,22	6,08	2,32	26,95	4,00
<b>Referenzwerte:</b>		<56 mm	<40mm	>50	25-35%	5-12mm	5-12 mm	<40mm	28-44mm	<1,8 m/s	5-1,0 m/s	,3-,7m/s	,5-1,9	150-220ms	<10		<35	

Tabelle 3-59: Ergebnisse der Echokardiographie-Untersuchung der Patienten – V7 Untersuchung

### 3.4.6. Linksventrikuläre Massen- und Ejektionsfraktionsbestimmung

Pat ID	Grösse	Gewicht	BSA	Alter	EFabs	EDVabs	ESVabs	SVabs	COabs	MYOmassabs	MYOmassavgabs	EDVrel	ESVrel	Svrel	CI	MYOmassrel	MYOmassavgrel
201-001	157	54	1,53	26	83,10%	61,20	10,30	50,90	4,43	99,30	98,1 +/- 1,7	40,00	6,80	33,30	2,89	64,90	64,1 +/- 1,1
201-002	168	50	1,53	16	73,40%	76,80	20,50	56,40		104,00	111,5 +/- 10,5	49,40	13,20	36,20		66,90	71,7 +/- 6,7
201-005	155	45	1,39	15	77,20%	84,40	19,30	65,10		133,50	143,8 +/- 14,6	60,20	13,70	46,40		95,10	102,4 +/- 10,4
201-009	180	77	1,96	22	75,50%	127,50	31,20	96,30		142,10	150,9 +/- 12,5	64,90	15,90	49,00		72,30	76,8 +/- 6,3
201-012	172	70	1,83	19	74,20%	156,30	40,40	115,90		226,80	233,7 +/- 9,8	85,60	22,10	63,50		124,30	128,1 +/- 5,4
201-017	189	80	2,05	53	82,00%	94,80	17,00	77,70	6,22	125,70	122,8 +/- 4,2	45,80	8,20	37,60	3,01	60,80	59,4 +/- 2,0
202-004	180	72	1,90	29	74,10%	91,60	23,70	67,90		129,20	132,1 +/- 4,1	48,00	12,40	35,60		67,70	69,2 +/- 2,2
202-009	168	58	1,65	17	69,60%	100,10	30,40	69,70	5,16	129,90	135,6 +/- 8,1	60,40	18,40	42,10	3,11	78,40	81,8 +/- 4,9
202-014	169	65	1,75	68	76,40%	77,50	18,30	59,20	4,26	91,80	98,4 +/- 9,5	44,40	10,50	33,90	2,44	52,50	56,4 +/- 5,4
203-001	178	62	1,75	22	85,80%	100,90	14,30	86,60	4,85	130,10	137,5 +/- 10,4	56,80	8,10	48,70	2,73	73,20	77,4 +/- 5,9
203-002	171	58	1,66	48	88,10%	69,70	8,30	61,40	5,53	89,30	95,2 +/- 8,4	41,50	4,90	36,60	3,29	53,20	56,8 +/- 5,0
203-006	165	55	1,59	24	79,70%	55,00	11,20	43,90	3,68	107,30	113,7 +/- 9,0	34,40	7,00	27,40	2,30	67,10	71,1 +/- 5,6
203-016	178	70	1,86	20	70,10%	161,30	48,30	113,00		299,90	307,3 +/- 10,5	86,20	25,80	60,40		160,30	164,3 +/- 5,6
203-022	172	75	1,89	42	76,20%	135,70	32,30	103,40		127,10	142,1 +/- 21,3	72,20	17,20	55,00		67,60	75,6 +/- 11,3
203-023	170	70	1,82	43	68,00%	89,30	28,60	60,70	4,43	85,30	87,8 +/- 3,5	49,40	15,80	33,50	2,45	47,10	48,5 +/- 1,9
203-024	143	28	1,05	11	78,90%	63,20	13,30	49,80		96,40	98,7 +/- 3,3	58,40	12,30	46,10		89,10	91,3 +/- 3,1
205-003	176	61	1,73	16	67,5%	114,70	37,20	77,50	6,20	137,30	g	65,50	21,30	44,30	3,54	78,40	81,0 +/- 3,6
206-015	170	52	1,57	25	84,30%	87,60	13,80	73,80	4,72	122,40	125,2 +/- 3,9	54,90	8,60	46,30	2,96	76,70	78,5 +/- 2,5
206-020	186	75	1,97	18	45,60%	155,50	84,60	70,90		160,40	172,7 +/- 17,4	78,20	42,50	35,70		80,60	86,8 +/- 8,7
206-021	173	65	1,77	27	70,00%	80,10	24,00	55,10	4,43	112,00	113,2 +/- 1,6	45,10	13,50	31,60	2,49	63,10	63,7 +/- 0,9
206-023	160	37	1,28	18	47,40%	61,20	32,20	29,00	2,49	75,30	72,8 +/- 3,5	46,30	24,40	21,90	1,89	57,00	55,1 +/- 2,7
206-025	150	30	1,12	15	70,80%	55,70	16,30	39,40		92,40	31,4 +/- 47,6	48,30	14,10	34,20		80,20	27,2 +/- 41,3
206-030	180	80	2,00	34	59,30%	112,40	45,70	66,70		133,00	124,9 +/- 11,6	56,30	22,90	33,40		66,60	62,5 +/- 5,8

Tabelle 3-60: MR-Funktionsparameter + LV-Masse – Patienten

### 3.4.7. Vergleich der Echokardiographie-Ergebnisse

	LVDD	LVDs	LVEF	LVFS	IVSd	LVPWd	LA	Ao-root	AV-Vmax	MV-E	MV-A	MV-E/A	DT (MV-E)	E/E'	TI-Vmax	sPAP	ZVD
<b>Probanden:</b>																	
<b>Durchschnittswerte</b>	47,82	33,71	63,75%	34,19%	7,76	7,76	31,24	30,76	1,27	0,91	0,56	1,72	175,24	6,01	2,02	19,77	3,85
<b>Referenzwerte:</b>	<56 mm	<40mm	>50	25-35%	5-12mm	5-12 mm	<40mm	28-44mm	<1,8 m/s	0,5-1,0 m/s	0,3-0,7m/s	0,5-1,9	150-220ms	<10		<35	
<b>Patienten Base:</b>																	
<b>Durchschnittswerte</b>	42,29	27,58	63,13%	35,67%	11,29	10,94	29,00	30,06	1,06	0,73	0,62	1,35	181,88	7,88	2,03	20,10	4,81
<b>Referenzwerte:</b>	<56 mm	<40mm	>50	25-35%	5-12mm	5-12 mm	<40mm	28-44mm	<1,8 m/s	0,5-1,0 m/s	0,3-0,7m/s	0,5-1,9	150-220ms	<10		<35	
<b>p (ungepaarter t-test):</b>	<b>0,004</b>	<b>0,011</b>	0,787	0,538	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,175	0,636	<b>0,009</b>	<b>0,003</b>	0,387	<b>0,030</b>	0,694	<b>0,020</b>	0,956	0,899	<b>0,027</b>
<b>V5:</b>																	
<b>Durchschnittswerte</b>	43,91	30,00	62,59%	33,10%	10,73	10,41	31,52	30,48	1,06	0,70	0,53	1,41	186,68	6,79	1,93	18,06	4,29
<b>Referenzwerte:</b>	<56 mm	<40mm	>50	25-35%	5-12mm	5-12 mm	<40mm	28-44mm	<1,8 m/s	0,5-1,0 m/s	0,3-0,7m/s	0,5-1,9	150-220ms	<10		<35	
<b>p (ungepaarter t-test):</b>	<b>0,011</b>	0,067	0,606	0,636	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,836	0,838	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,544	0,052	0,427	<b>0,107</b>	0,624	0,556	0,549
<b>V7:</b>																	
<b>Durchschnittswerte</b>	43,28	29,76	63,46%	33,47%	10,89	10,33	31,61	29,89	1,08	0,70	0,48	1,52	171,22	6,08	2,32	26,95	4,00
<b>Referenzwerte:</b>	<56 mm	<40mm	>50	25-35%	5-12mm	5-12 mm	<40mm	28-44mm	<1,8 m/s	0,5-1,0 m/s	0,3-0,7m/s	0,5-1,9	150-220ms	<10		<35	
<b>p (ungepaarter t-test):</b>	<b>0,008</b>	0,067	0,871	0,752	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,821	0,520	<b>0,009</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,069	0,200	0,735	<b>0,888</b>	<b>0,039</b>	<b>0,012</b>	0,831

Tabelle 3-61: Vergleich der Echokardiographie-Ergebnisse

Die vorliegende Tabelle 3-61 stellt die Ergebnisse der an den Patienten sowie Probanden durchgeführten Echokardiographie-Untersuchung dar. Zusätzlich zur reinen Ergebnispräsentation wurde für jeden Untersuchungszeitpunkt der Patienten ein Vergleich mit den Ergebnissen der Probanden durchgeführt. Liegt ein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der Patienten bzw. Probanden vor ( $p < 0,05$ ), so ist der jeweilige Eintrag fett gedruckt.

	LVDd	LVDs	LVEF	LVFS	IVSd	LVPWd	LA	Ao-root	AV-Vmax	MV-E	MV-A	MV-E/A	DT (MV-E)	E/E'	TI-Vmax	sPAP	ZVD
<b>Patienten Base:</b>																	
<b>Durchschnittswerte</b>	43,75	28,60	0,62	0,34	11,17	10,75	28,64	29,73	1,08	0,75	0,62	1,43	171,83	8,25	2,07	19,86	4,72
<b>t-test Base vs. V5</b>	0,185	<b>0,008</b>	0,484	0,044	0,111	0,067	0,133	0,158	0,846	0,447	0,389	0,851	0,996		0,900	0,439	0,200
<b>t-test Base vs. V7</b>	0,591	<b>0,048</b>	0,429	0,474	0,305	<b>0,039</b>	0,091	0,519	0,631	0,194	0,173	0,958	0,790		0,251	0,309	0,289
<b>V5:</b>																	
<b>Durchschnittswerte</b>	44,92	32,17	0,60	0,30	10,58	10,17	31,17	30,67	1,05	0,71	0,54	1,38	171,92	6,56	1,97	17,73	3,89
<b>Referenzwerte:</b>	<56 mm	<40mm	>50	25-35%	5-12mm	5-12 mm	<40mm	28-44mm	<1,8 m/s	0,5-1,0 m/s	0,3-0,7m/s	0,5-1,9	150-220ms	<10		<35	
<b>t-test V5 vs. V7</b>	0,231	0,247	0,454	0,155	0,536	0,723	0,797	0,718	0,842	0,515	0,089	0,708	0,771	0,689	0,157	0,056	1,000
<b>V7:</b>																	
<b>Durchschnittswerte</b>	44,17	30,92	0,62	0,33	10,83	10,08	30,92	30,42	1,08	0,68	0,48	1,44	168,33	6,10	2,27	26,06	3,75
<b>Referenzwerte:</b>	<56 mm	<40mm	>50	25-35%	5-12mm	5-12 mm	<40mm	28-44mm	<1,8 m/s	0,5-1,0 m/s	0,3-0,7m/s	0,5-1,9	150-220ms	<10		<35	

Tabelle 3-62: Vergleich der Echokardiographie-Ergebnisse der Patientenverlaufsgruppe

## **4. Diskussion**

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass das TPM-Verfahren in Würzburg erfolgreich etabliert werden konnte. Es wurde ein eigenes Kollektiv mit 18 gesunden Probanden aufgebaut, die ungefähr gleich alt waren wie die Patienten (20,6 Jahre versus 23,1 Jahre). Die bestimmten TPM-Werte bei den gesunden Probanden sind mit denjenigen vergleichbar, die Jung und Kollegen in Freiburg erhoben haben<sup>12</sup>. Zudem konnten teilweise in einigen Bewegungsrichtungen signifikante Unterschiede zwischen den Freiwilligen und den Patienten (n=18) nachgewiesen werden. Bei Betrachtung des Verlaufes der Patienten während der Medikamentenstudie war keine eindeutige Besserung der regionalen wie auch globalen Herzwandbewegung ersichtlich, wobei eine Entblindung der Patienten hierzu nicht vorgenommen wurde. Diese Beobachtung wurde auch durch die Mitteilung der Santhera AG, die Initiatorin der MICONOS-Studie sowie Herstellerin des Idebenone Medikaments, geteilt, die mitgeteilt hat, dass es im Laufe des Studienzeitraumes zu keiner wesentlichen Verbesserung der kardialen Leistungsfähigkeit gekommen ist<sup>75</sup>.

Die in der vorliegenden Studie verwendete TPM-Technik hat bisher keinen Einzug in die klinische Routine gefunden<sup>99</sup>. Aufgrund der hohen zeitlichen wie auch räumlichen Auflösung stellt sie einen wertvollen Beitrag in der Diagnostik regionaler Herzwandbewegungsstörungen dar, die klinisch bisher hauptsächlich von der Echokardiographie geleistet wurde. Im Folgenden wurden die Ergebnisse der Arbeit kritisch analysiert und es wird ein Ausblick auf mögliche klinische Einsatzszenarien der TPM-Technik gegeben.

### **4.1. Aufbau des Probandenkollektives**

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden, wie zuvor schon erwähnt, 18 Probanden (10 weiblich, 8 männlich) mit der TPM-Sequenz sowie mit Hilfe der Echokardiographie untersucht. Die Daten einer Probandin konnten nicht verwertet werden, da es trotz verschiedener Versuche nicht möglich war, eine vollständige TPM-Sequenz innerhalb einer angemessenen Zeit zu erheben. Wie Tabelle 3-20

zeigt, hatte keiner der Probanden in der Echokardiographie zum Testzeitpunkt eine linksventrikuläre Bewegungsstörung oder eine Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion unterhalb der bekannten Normwerte. Auch das Septum zwischen rechter und linker Herzkammer sowie der Durchmesser des linken Ventrikels waren bei keinem der Probanden über den Referenzwert hinaus vergrößert. Aufgrund dieser Daten konnte man davon ausgehen, dass die anamnestischen Daten aller Probanden bezüglich der Abwesenheit von kardialen Vorerkrankungen korrekt waren und die teilnehmenden Testpersonen als herzgesund anzusehen waren. Die unauffällige Herzechographieuntersuchung konnte somit als valides Einschlusskriterium angesehen werden.

Die bei unseren Probanden gemessenen globalen Spitzengeschwindigkeiten waren von der Tendenz her vergleichbar mit jenen, die in vorherigen Studien erhoben worden sind. Bei unserem Kollektiv betrug die globale radiale systolische Spitzengeschwindigkeit 2,39 cm/s, die globale zirkumferentielle systolische Maximalgeschwindigkeit 2,46 cm/s sowie die longitudinale Spitzengeschwindigkeit 4,76 cm/s. In der Diastole waren es für die radiale Bewegung 2,93 cm/s, bei der zirkumferentiellen Bewegung 0,89 cm/s sowie bei der longitudinalen Geschwindigkeit 7,64 cm/s. Nachfolgend ein Vergleich zu einer anderen Probandenstudie:

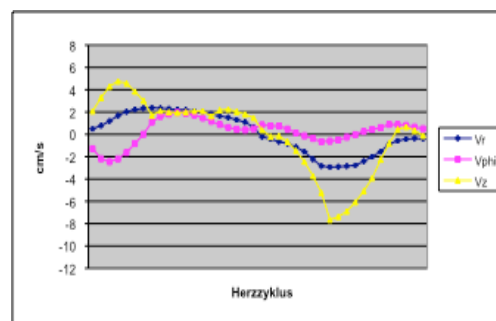
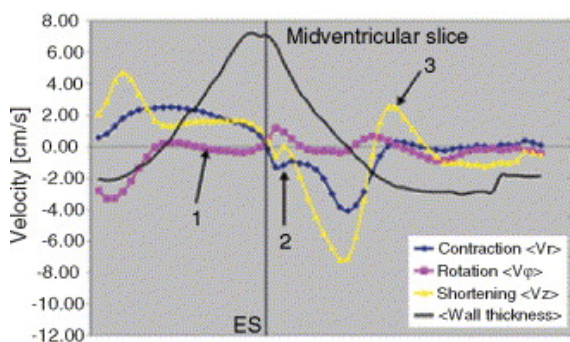


Abbildung 4-1: Mittlere Geschwindigkeiten von Freiburger Probanden (aus <sup>4</sup>)

Abbildung 4-2: Mittlere Geschwindigkeiten der Würzburger Probanden

Beim Vergleich der Ergebnisse aus dieser im Jahre 2006 veröffentlichten Publikation (12 gesunde Probanden) mit den im Rahmen der vorliegenden Arbeit erhobenen Ergebnissen ließ sich die Aussage treffen, dass der Verlauf der Geschwindigkeitskurven sehr ähnlich war. Bei der Messung der radialen Bewegung war die



systolische Maximalgeschwindigkeit in beiden Studien nahezu gleich, in der Diastole lag die globale radiale Spitzengeschwindigkeit bei unseren Probanden um ca. 1 cm/s unterhalb derjenigen der Freiburger Probanden. Bei den longitudinalen Geschwindigkeiten war es so, dass die systolischen Spitzenwerte sehr ähnlich waren, ebenso wie die Spitzenwerte in der Diastole. Bei den zirkumferentiellen Werten war der Wert in der Systole bei der vorhergehenden Studie um ca. 1 cm/s höher. In der Diastole waren die Spitzenwerte vergleichbar. Der Pfeil 1 in Abbildung 4-1 wurde von den Autoren zum Vergleich der zirkumferentiellen Geschwindigkeiten zwischen der apikalen, mittventrikulären sowie basalen Schicht gesetzt. Ein Vergleich dieser Daten war bei uns nicht möglich, da im Rahmen der vorliegenden Studie nur die mittventrikuläre Schicht untersucht worden ist. Der Pfeil mit der

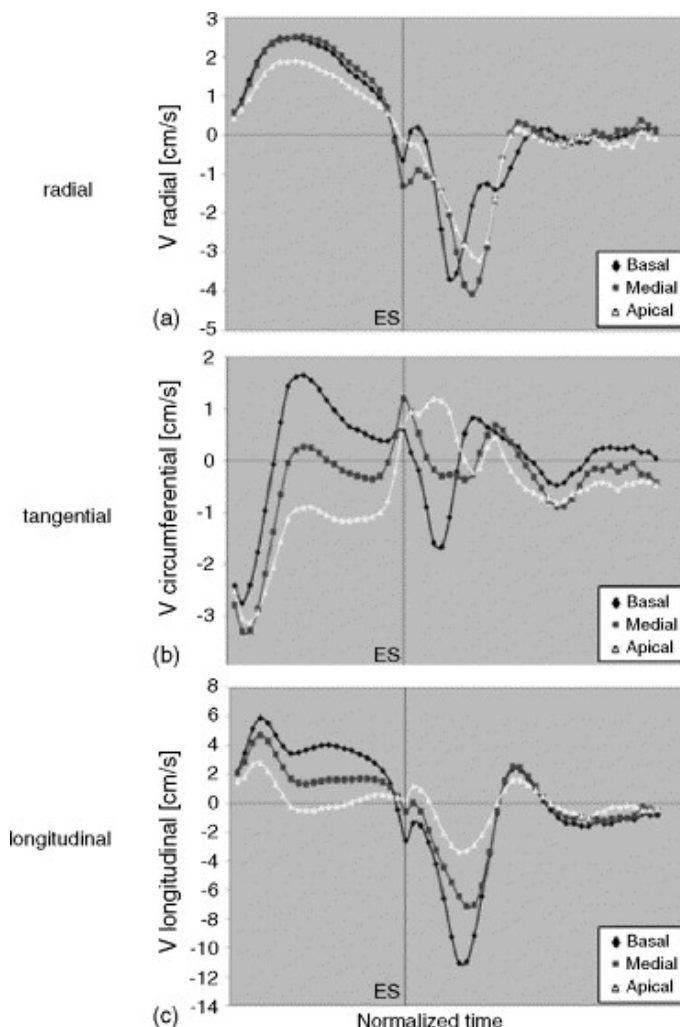


Abbildung 4-3: Ergebnisse einer TPM-Messung mit globalen Geschwindigkeiten von Buckberg und Kollegen. Aus 1.

Beschriftung „2“ zeigt einen biphasischen Verlauf der longitudinalen Geschwindigkeiten in der isovolumetrischen Relaxationsphase sowie in der frühen Diastole an. Dieser wurde auch bei unserer Messung gefunden und demonstrierte das hohe zeitliche Auflösungsvermögen der TPM-Methode. Pfeil 3 wies auf eine überschießende longitudinale Bewegung in der Diastole hin. Wir konnten auch eine gewisse im Vergleich zur restlichen Diastole gegenläufigen Bewegung nachweisen, wenn auch mit niedrigeren Geschwindigkeiten. So lag die Maximalgeschwindigkeit bei den Freiburger Forschern bei

Pfeil 3 bei ca. 2 cm/s, bei uns bei 0,67 cm/s. Auch hier war es so, dass die bei uns im Vergleich zu den Breisgauern detektierten Geschwindigkeiten niedriger waren.

Ebenfalls im Jahre 2006 wurde von Buckberg und Kollegen mit der TPM-Technologie eine Messung an einer nicht näher beschriebenen Anzahl von Probanden durchgeführt<sup>1</sup>. Wie aus **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** zu entnehmen ist, war die mittventrikuläre radiale systolische Maximalgeschwindigkeit mit der von uns gemessenen Geschwindigkeit vergleichbar. In der Diastole war die Spitzengeschwindigkeit in der anderen Studie höher (ca. 1 cm/s) als in unseren Messungen. Bei den zirkumferentiellen Werten wich die systolische Spitzengeschwindigkeit bei der Vergleichsstudie um ca. 1 cm/s von unseren Werten ab, in der

Diastole bestand hingegen kaum ein Unterschied. Bei der longitudinalen Betrachtung waren die systolischen wie auch diastolischen Spitzenwerte sehr ähnlich.

Steffen Petersen und Kollegen haben im Jahre 2006 ebenfalls eine Studie mit 96 herzgesunden Probanden veröffentlicht<sup>100</sup>. Es wurden dabei unter anderem die radialen wie auch longitudinalen systolischen sowie diastolischen Spitzengeschwindigkeiten erhoben. Nachfolgende Tabelle 4-1 gibt einen Überblick über die Ergebnisse:

	Radial		Longitudinal	
	Systole	Diastole	Systole	Diastole
<b>Würzburger Kollektiv</b>	2,39	2,93	4,76	7,64
<b>Petersen et al.</b>	3,46	4,38	4,12	7,11

Tabelle 4-1: Globale Maximalgeschwindigkeiten von TPM-Messungen an gesunden Probanden im Vergleich (Angaben in cm/s)

Bei den radialen Werten fiel auf, dass die Werte in dieser Vergleichsstudie in der Systole deutlich höher als bei uns waren, aber auch als in den beiden vorher erwähnten Studien. In der Diastole setzte sich der Trend fort, dass die von uns bestimmten diastolischen Geschwindigkeiten niedriger im Vergleich zu anderen Studien waren. Bei den longitudinalen Geschwindigkeiten war der Unterschied zwi-

schen den beiden Studien nicht sonderlich groß und bestätigte die vorherigen Beobachtungen.

Abschließend wurde noch ein Vergleich mit Daten aus einer Studie von Mangual und Kollegen aus dem Jahre 2010 vorgestellt<sup>101</sup>. Es wurden hierbei die Daten von 4 gesunden Probanden publiziert und unter anderem der Verlauf der radialen Geschwindigkeiten vorgestellt. Dabei war die systolische Globalgeschwindigkeit mit unserer annähernd vergleichbar. In der Diastole wurden hingegen deutlich höhere Geschwindigkeiten festgestellt. Das Maximum liegt bei ca. 5 cm/s, was auch deutlich höher war als in den zuvor vorgestellten Studien. Der Grund für diese Diskrepanz zwischen den Ergebnissen, könnte darin begründet sein, dass an der Studie von Mangual nur 4 Probanden teilgenommen haben. Dies stellte eine recht geringe Teilnehmerzahl dar und erlaubt nicht den Rückschluss, dass die von uns gemessenen Daten an einem größeren Kollektiv falsch sind.

Betrachtet man die regionalen Geschwindigkeiten über dem Septum sowie der Seitenwand wurden die in Tabelle 4-2 dargestellten Geschwindigkeiten gemessen. Zum Vergleich erfolgte die Angabe von Geschwindigkeitswerten aus derselben Region von Föll und Kollegen aus dem Jahre 2010<sup>102</sup> (32 männliche sowie 30 weibliche gesunde Probanden). Es wurde zum besseren Vergleich ein Mittelwert der 20- bis 40 Jährigen aus den Epikard- sowie Endokardwerten gebildet. Die Forscher fanden einen Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Studienteilnehmern. Deswegen wurden die Werte nach Geschlechtern getrennt angegeben.

	Radial				Longitudinal			
	ROI 2		ROI 4		ROI 2		ROI 4	
	Sys	Dia	Sys	Dia	Sys	Dia	Sys	Dia
<b>Würzburger Messung</b>	2,29	3,99	3,42	2,92	6,08	9,20	3,74	6,97
<b>Föll et al.<sup>102</sup>, Männlich</b>	k.A.	5,55	k.A.	5,35	8,00	9,60	4,90	7,13
<b>Föll et al.<sup>102</sup>, Weiblich</b>	k.A.	5,18	k.A.	5,80	7,73	10,52	3,88	7,73

Tabelle 4-2: Regionale Spitzengeschwindigkeiten in der ROI 2 (lateral) sowie ROI 4 (septal) an gesunden Probanden im Vergleich (Angaben in cm/s). Sys=Systole; Dia=Diastole

Es zeigte sich, dass die bei uns gemessenen Werte teilweise geringer waren als die von Föll und Kollegen in Freiburg gemessenen Geschwindigkeiten. Dies lag sehr wahrscheinlich daran, dass die bei Föll angegebenen Geschwindigkeiten für das Epi- bzw. Endokard sehr unterschiedlich waren, wir aber nur transmural gemessen hatten. Dieser Aspekt muss in zukünftigen Studien beachtet werden. Es konnte aber anhand unserer Daten nachgewiesen werden, dass beispielsweise in longitudinaler Richtung während der Systole höhere Geschwindigkeiten in der Seitenwand gemessen wurden als im Bereich des Septum. Diesen Trend bestätigte auch Föll. Eine andere Studie von Codreanu und Kollegen zeigte ebenfalls, dass im Bereich der Seitenwand höhere Geschwindigkeiten gemessen wurden als im Bereich des Septums<sup>103</sup>. Er hatte auch die Bewegungen in zirkumferentieller Richtung analysiert und publiziert. Im Vergleich zu unseren Daten waren die Geschwindigkeiten bei Codreanu leicht höher als bei uns.

In einer weiteren – mit einem anderen Phasenkontrastverfahren als dem hier beschriebenen TPM – durchgeführten Studie von Delfino und Kollegen wurden sogar noch höhere Geschwindigkeiten im Bereich des Septum gemessen als bei Codreanu<sup>104</sup>, der dasselbe TPM-Verfahren nutzte wie wir. Die nachfolgende Abbildung 4-4 zeigt die jeweiligen Spitzenwerte.

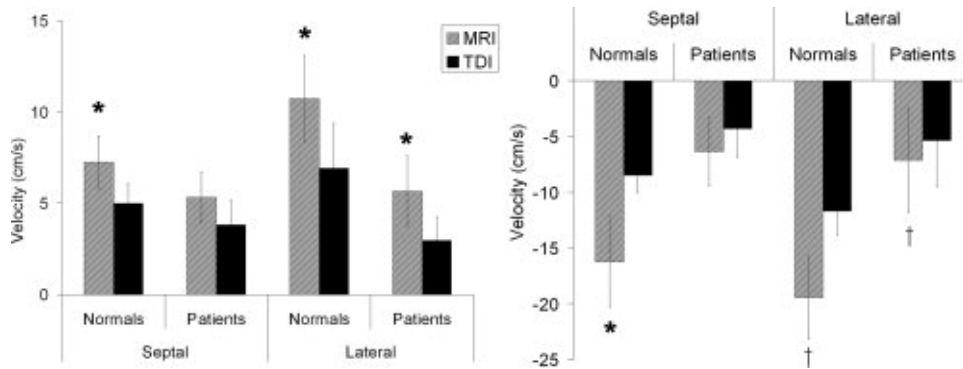


Abbildung 4-4: Spitzengeschwindigkeiten in der Systole (links) sowie Diastole (rechts) über dem Septum sowie der Außenwand des linken Ventrikels. (aus <sup>104</sup>)

Es stellte sich somit die Frage, warum in unserer Studie zu anderen Studien abweichende Werte erhoben worden sind sowie sich die Ergebnisse der anderen Studien auch untereinander recht stark unterschieden? Ein möglicher Grund war, dass die Probanden trotz ihres einwandfreien klinischen wie auch apparativen kardialen Zustandes sehr unterschiedliche Geschwindigkeitsverläufe hatten. Mögliche Faktoren für diese Beobachtung waren Hydrationsniveau, Vorlast- und Nachlastsituation, sportlicher Trainingszustand der Testteilnehmer, Herzfrequenz, Alter und auch Geschlecht. Exemplarisch sollte dies an allen übereinander gelegten Geschwindigkeitskurven der globalen longitudinalen Geschwindigkeit der Probanden in Abbildung 4-5 gezeigt werden. Dabei zeigte sich die enorme Spannweite der Geschwindigkeitskurven der einzelnen Probanden. Ungefähr dasselbe Bild offenbarte sich bei der Betrachtung der radialen sowie longitudinalen Geschwindigkeiten; jeweils unabhängig davon, ob die globalen oder regionalen Geschwindigkeiten erhoben worden sind. Bei den Patienten verhielt es sich genauso. Aus diesem Grund konnte man nicht abschließend beurteilen inwiefern die durch uns erhobenen Probandenergebnisse richtig oder falsch waren. Es hatte sich deshalb als richtig erwiesen ein eigenes Probandenkollektiv aufzubauen um diese Daten mit den Patientendaten zu vergleichen.

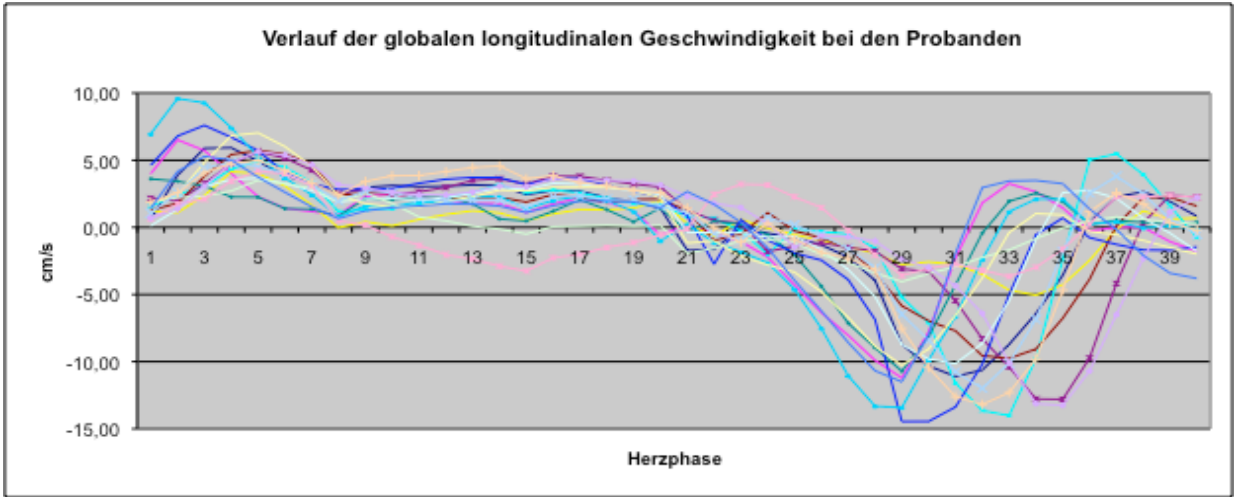


Abbildung 4-5: Verlauf der globalen longitudinalen Geschwindigkeit bei den Probanden über einen kompletten Herzzyklus.

## 4.2. Vergleich der Ergebnisse der Probanden mit der Patientengruppe

Nachdem im vorherigen Abschnitt die Ergebnisse der Probanden ausführlich diskutiert worden sind, wurden diese Daten nun mit den Erhebungen der Patienten aus der V5-Untersuchung (n=18) verglichen.

Wie Tabelle 3-61 zu entnehmen ist, fällt auf, dass die Patienten keine signifikant schlechtere linksventrikuläre Ejektionsfraktion aufwiesen als die Probanden. Dies war ein weiteres Anzeichen dafür, dass die untersuchten Patienten erfreulicherweise von keiner allzu großen kardialen Beteiligung im Rahmen der Friedrich-Ataxie betroffen waren.

Im folgenden Abschnitt wurden die TPM-Ergebnisse der Probanden mit denen der Patienten verglichen und auf die Unterschiede der Ergebnisse eingegangen.

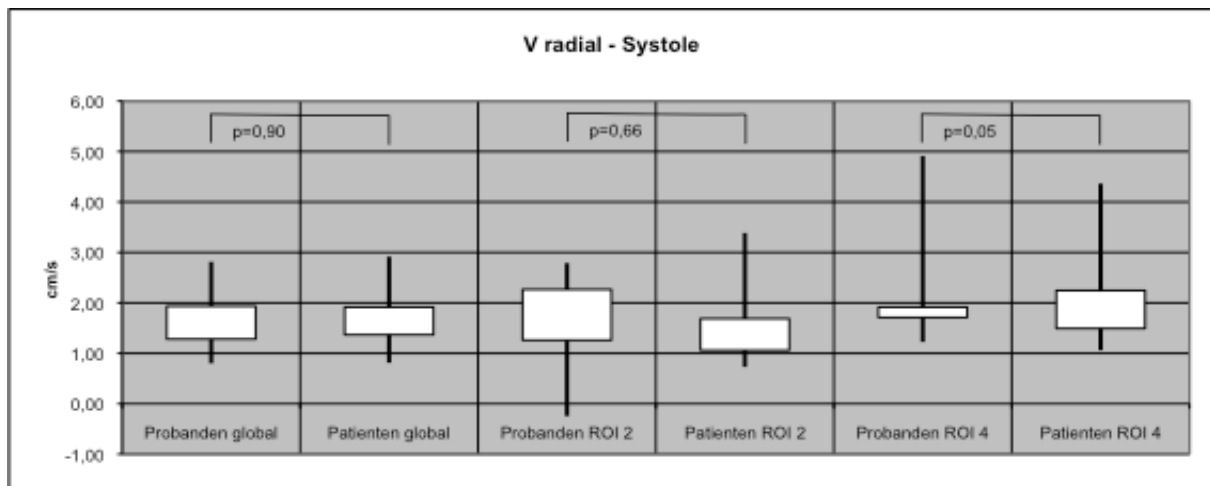


Abbildung 4-6: Boxplot  $V_r$  systolisch

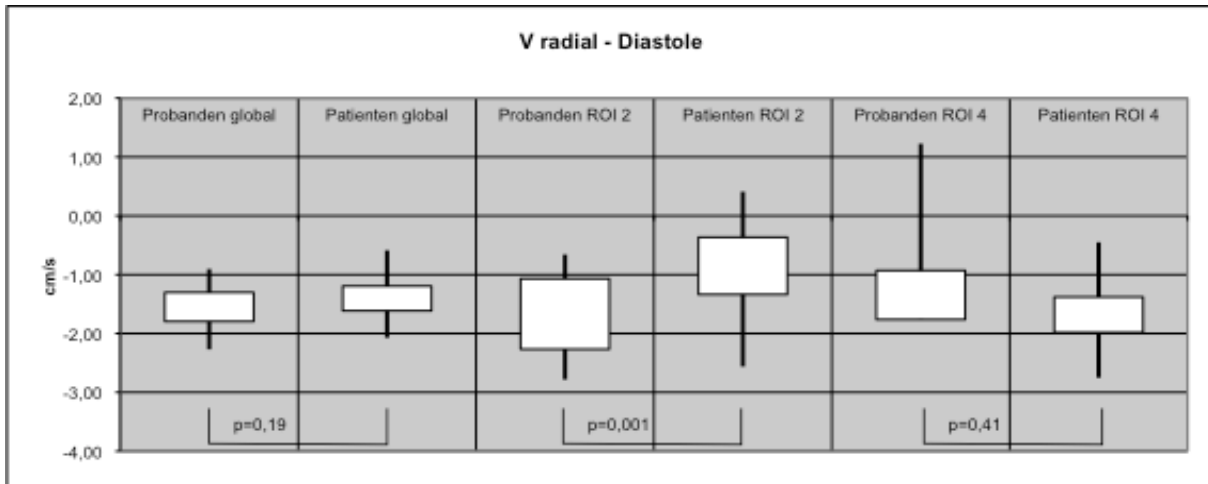


Abbildung 4-7: Boxplot  $V_r$  diastolisch

Zuerst wurden die Resultate der **radialen Bewegung** analysiert. Die globalen Geschwindigkeitswerte waren bei den Probanden sowie Patienten sehr ähnlich und wiesen keinen signifikanten Unterschied auf. Auch die Standardabweichung war ähnlich. In der ROI 2 (Seitenwand) war in der Systole kein signifikanter Unterschied feststellbar. Auffallend war hier, dass die Spannweite der Probandenergebnisse im Vergleich zu den Patientenergebnissen deutlich höher war. In der Diastole lag zwischen den Patienten und Probanden ein signifikanter Unterschied ( $p=0,001$ ) in den Durchschnittsgeschwindigkeiten vor. Die maximale diastolische durchschnittliche Spitzengeschwindigkeit war bei den Probanden um genau 1 cm/s höher als bei den Patienten. In der ROI 4 (Septum) lag in der Systole ein fast signifikanter Unterschied ( $p=0,05$ ) zwischen den Geschwindigkeiten der Patienten sowie Probanden vor. Die Spitzendurchschnittsgeschwindigkeit war bei den Probanden um 0,51 cm/s höher als bei den Patienten. In der Diastole lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten sowie Probanden vor.



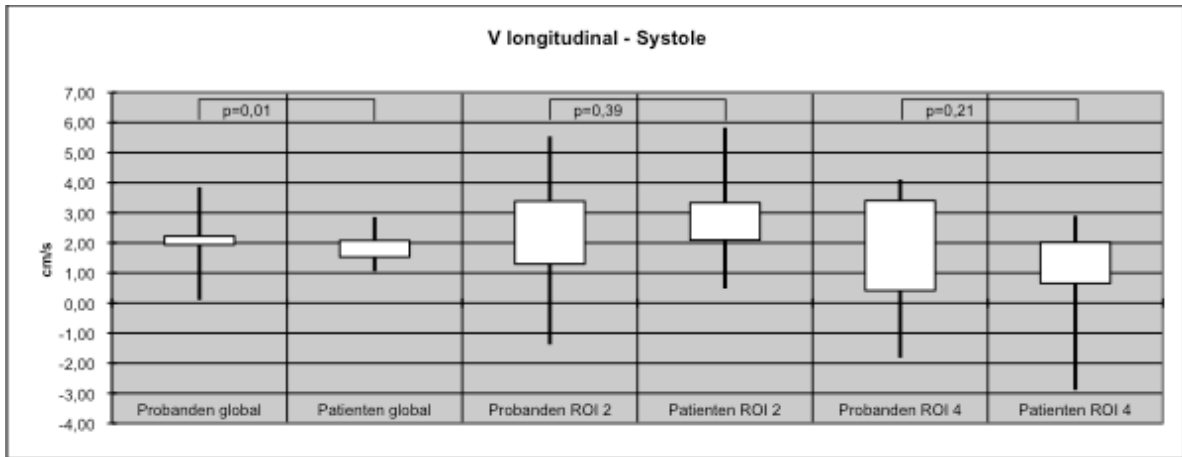


Abbildung 4-8: Boxplot V<sub>z</sub> systolisch

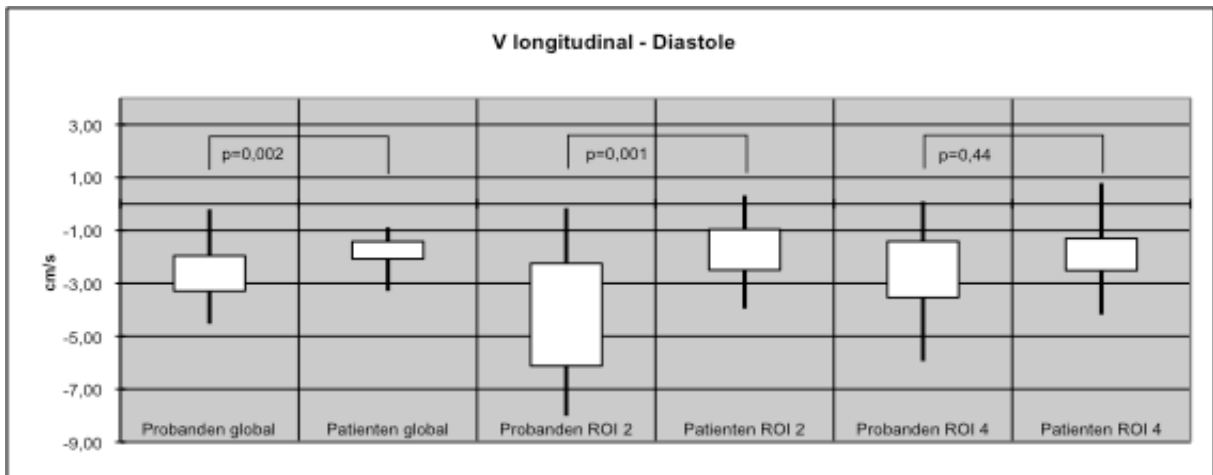


Abbildung 4-9: Boxplot V<sub>z</sub> diastolisch

Bei Betrachtung der Geschwindigkeiten in **longitudinaler Richtung** zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den globalen systolischen ( $p=0,01$ ) und diastolischen ( $p=0,002$ ) Geschwindigkeiten. Die Spitzendurchschnittsgeschwindigkeit war bei den Probanden in der Systole um  $0,96 \text{ cm/s}$  und in der Diastole gar um  $2,71 \text{ cm/s}$  höher als bei den Patienten. Gleichzeitig war aber auch die Streuung der Ergebnisse bei den Probanden um bis zu  $2 \text{ cm/s}$  größer als bei den Patienten. In der ROI 2 (Seitenwand) lag nur in der Diastole ein signifikanter Unterschied vor. Die Probanden wiesen eine deutlich ( $p=0,001$ ) höhere Geschwindigkeit auf als die Patienten. Die Spitzendurchschnittsgeschwindigkeit betrug  $9,20 \text{ cm/s}$  (Patienten:  $5,17 \text{ cm/s}$ ). Im Bereich des Septum bestanden keine signifikanten Unterschiede, wenn auch die Spitzengeschwindigkeit bei den Probanden höher lag als bei den Patienten (Systole:  $3,74 \text{ cm/s}$  vs.  $2,85 \text{ cm/s}$ ; Diastole:  $6,97 \text{ cm/s}$  vs.  $5,19 \text{ cm/s}$ ).

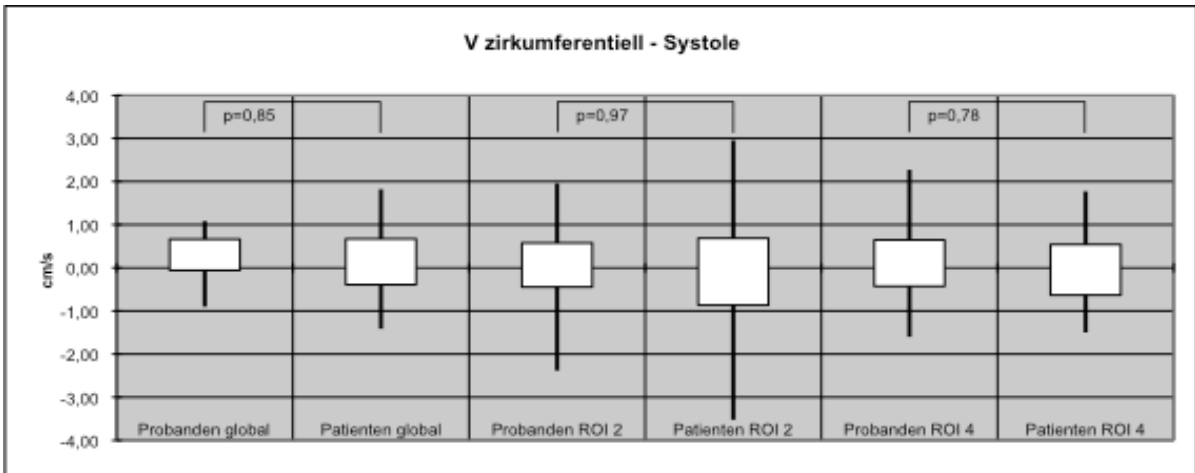


Abbildung 4-10: Boxplot  $V_{\text{phi}}$  systolisch

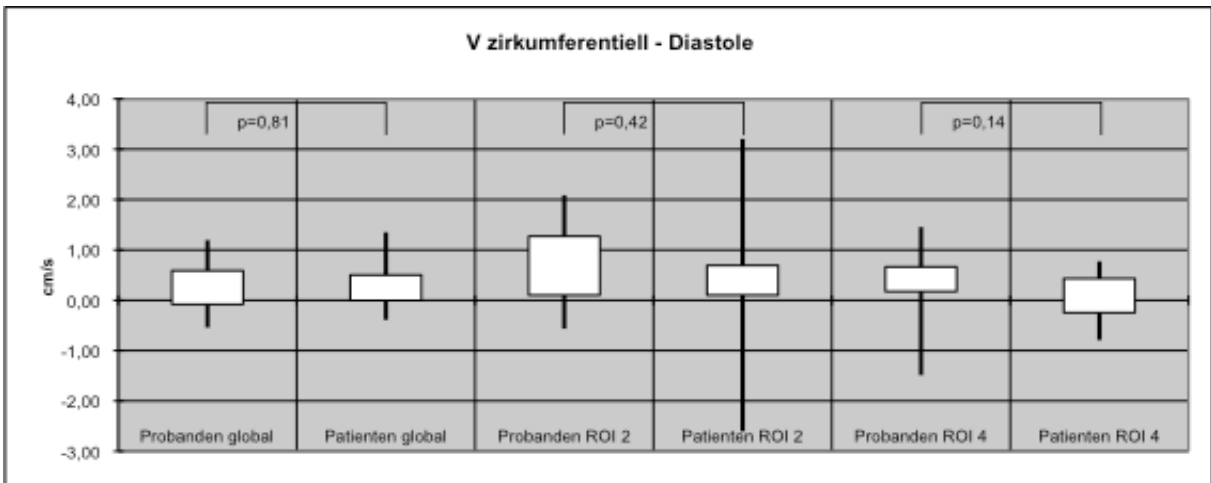


Abbildung 4-11: Boxplot  $V_{\text{phi}}$  diastolisch

In der **zirkumferentiellen Bewegungsrichtung** gab es in keiner Region einen signifikanten Unterschied zwischen den Probanden sowie Patienten. Es ließ sich sagen, dass bei den Probanden die Geschwindigkeiten insgesamt leicht höher waren sowie der Verlauf der Geschwindigkeitskurven mehr Konturen zeigte als bei den Patienten. Die Spannweite der Ergebnisse war bei den Patienten sowie Probanden ähnlich, außer in der ROI 2.

Zusammenfassend ließ sich sagen, dass sich Unterschiede in den gemessenen Geschwindigkeiten zwischen den Patienten und Probanden fanden, die teilweise auch signifikant waren. Diese Aussage ließ sich aber immer nur zwischen den Gruppen „Patienten“ sowie „Probanden“ treffen, nicht zwischen einzelnen Individuen und deren Ergebnissen, da dazu auch bei den Patienten die Bandbreite der gemessenen

Geschwindigkeiten zu groß war. Eine Klassifizierung einzelner Studienteilnehmer in „krank“ oder „gesund“ anhand des TPM war nicht möglich. Ein weiterer möglicher Grund für die geringeren Geschwindigkeiten bei den Patienten könnte gewesen sein, dass sie aufgrund ihrer Ataxie rollstuhlgebunden waren und dementsprechend meist keine körperliche Belastung durch intensive körperliche Ertüchtigung aufwiesen, was sonst zu einer physiologischen Hypertrophie des Herzens führte und somit zu vermeintlich höheren gemessenen Geschwindigkeiten. Diese im Vergleich zum restlichen Probandenkollektiv höheren Geschwindigkeiten wurden beispielsweise bei einer nachweisbar sportlich sehr aktiven Testperson (mehrfaches Rudertraining/Woche) gemessen (Abbildung 4-12).

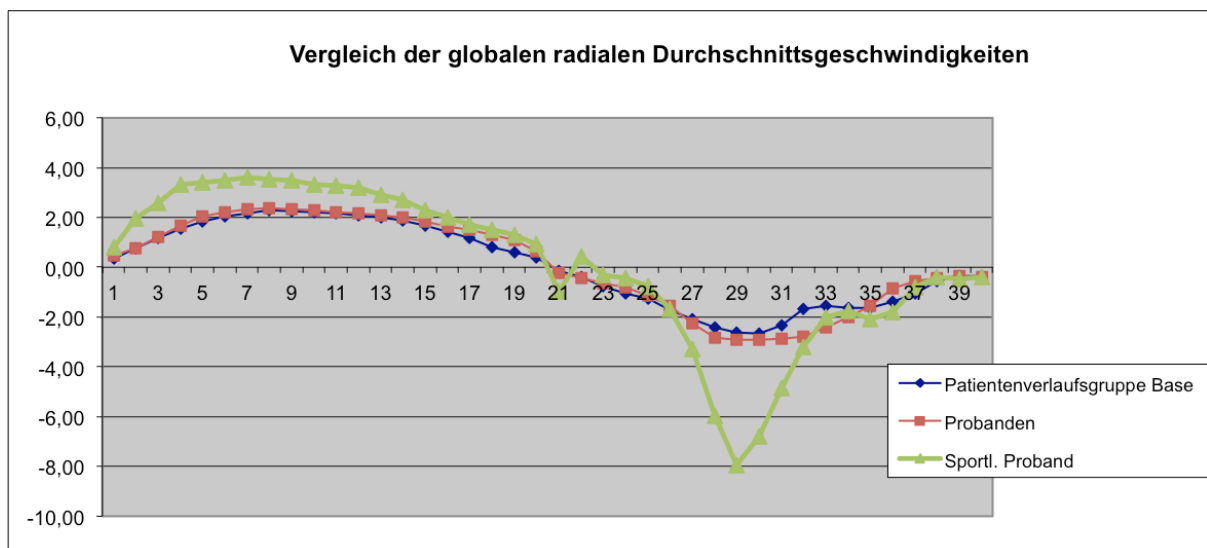


Abbildung 4-12: Durchschnittliche globale radiale Geschwindigkeiten der Probanden sowie der Patientenverlaufgruppe mit einer nachweislich sportlich aktiven Testperson (Angaben in cm/s). Eine wissenschaftliche fundierte Betrachtung dieses Aspektes war rückblickend nicht möglich, da dazu die entsprechenden Daten nicht erhoben worden sind. Dieser Aspekt war unter Umständen auch dafür verantwortlich, dass die in Würzburg gemessenen Geschwindigkeiten geringer ausfielen als andernorts, wo unter Umständen sportlichere Probandenteilnehmer rekrutiert worden sind. Eine zukünftige Betrachtung dieses Aspektes wäre aus wissenschaftlicher Sicht wünschenswert. Würde bewiesen werden, dass der Grad der sportlichen Ertüchtigung einen großen Einfluss auf die Messwerte aufweist, so müsste dies bei der Verwendung und Interpretation der TPM-Ergebnisse berücksichtigt werden.

### 4.3. Verlauf der Ergebnisse während der Medikamententherapie

Bei 12 Patienten wurden TPM-Untersuchungen bei der Baseline-, V5- sowie V7 Untersuchung im Rahmen einer Substudie der MICONOS Studie durchgeführt. Nachfolgend werden die verblindeten Ergebnisse im Verlauf der Medikamententherapie diskutiert.

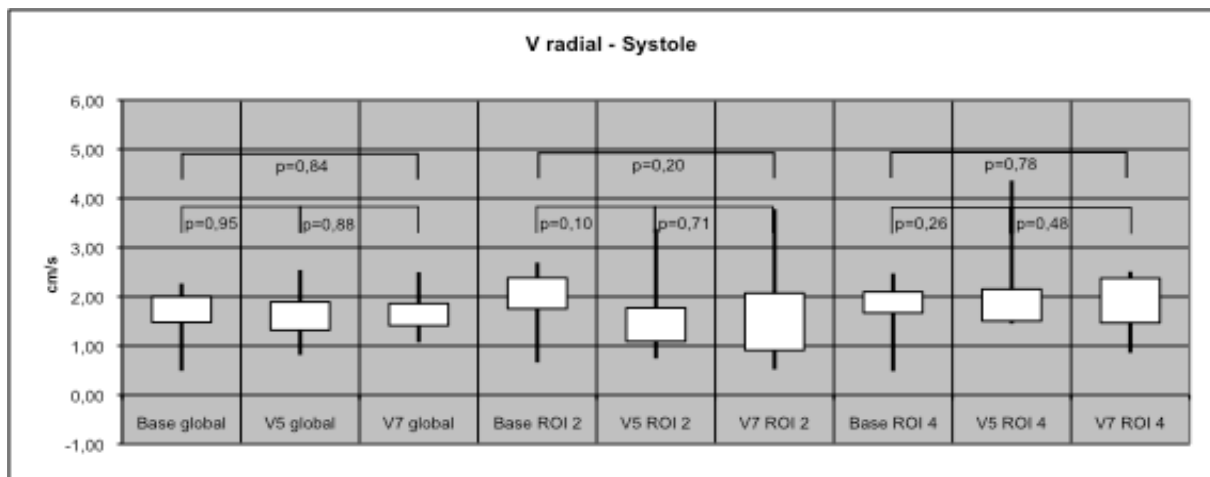


Abbildung 4-13: Boxplot V<sub>r</sub> systolisch

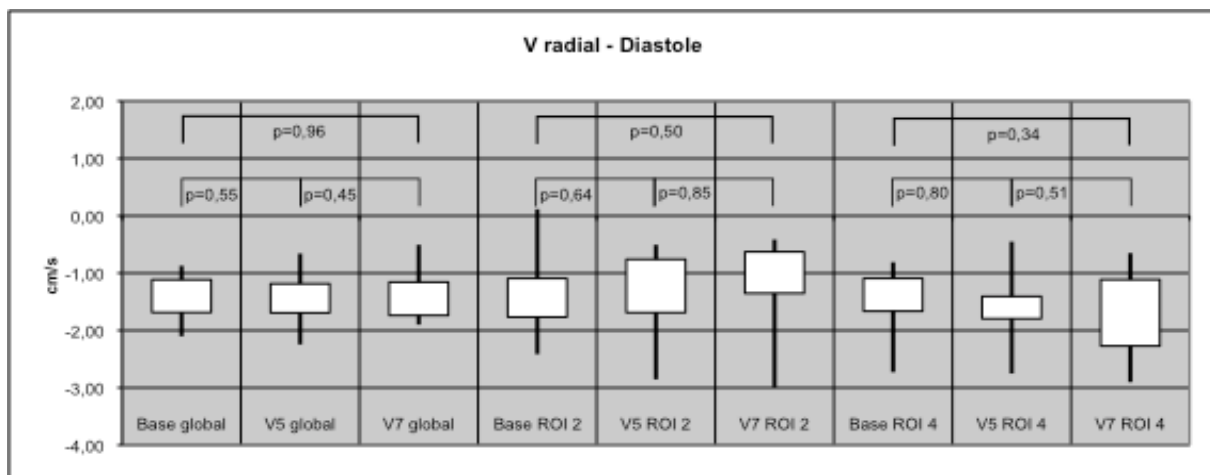


Abbildung 4-14: Boxplot V<sub>r</sub> diastolisch

Bei den systolischen radialen Messungen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungszeitpunkten. Auch bei der Betrachtung der Diastole zeigte sich weder global noch regional ein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungszeitpunkten.

Beim Vergleich einzelner Messpunkte miteinander fand sich in einzelnen Messpunkten in den Segmenten ROI 2 (Seitenwand) sowie ROI 4 ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten, aber nie für mehr als zwei aufeinander folgende Messpunkte.

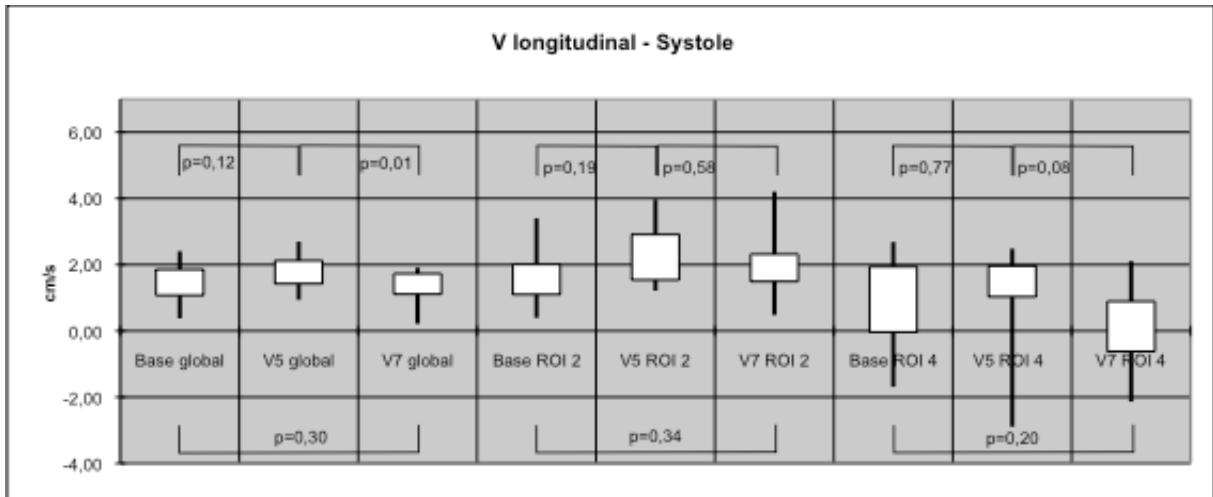


Abbildung 4-15: Boxplot  $V_z$  systolisch

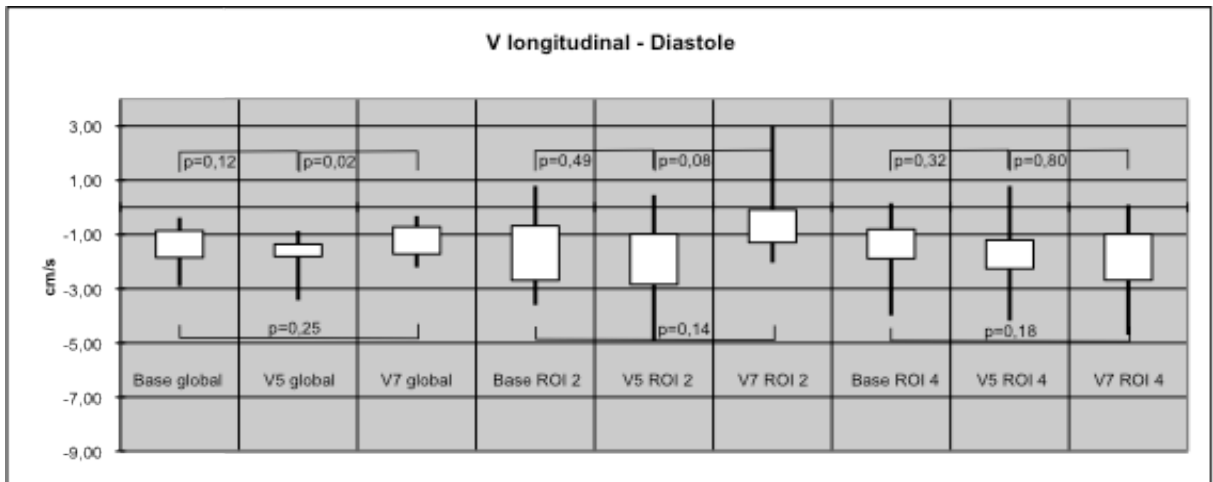


Abbildung 4-16: Boxplot  $V_z$  diastolisch

In longitudinaler Bewegungsrichtung des Herzens zeigte sich beim Vergleich der globalen V5- mit den V7-Geschwindigkeiten ein signifikanter Unterschied. Dies ließ sich sowohl in der Systole ( $p=0,01$ ) wie auch in der Diastole zeigen ( $p=0,02$ ). Ansonsten lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messungen vor.

Verglich man die Unterschiede zwischen einzelnen Messpunkten miteinander, so zeigte sich in einzelnen Messpunkten ein signifikanter Unterschied. Am längsten

war diese Phase in der Systole beim Vergleich der V5- mit der V7-Untersuchung. Hier wurde während 5 Messzeitpunkten ein signifikanter Unterschied zwischen der V5- wie V7-Messung festgestellt.

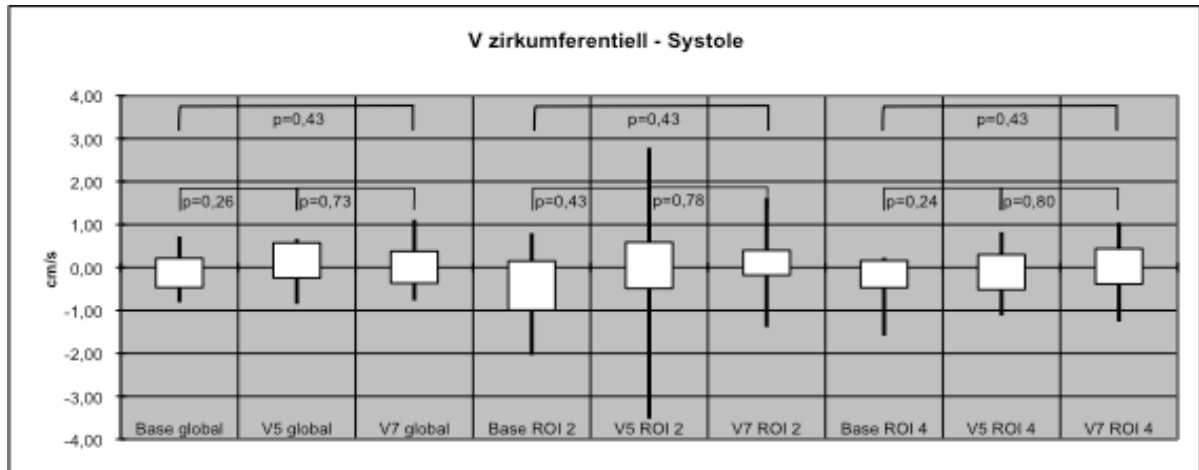


Abbildung 4-17: Boxplot  $V_{\text{phi}}$  systolisch

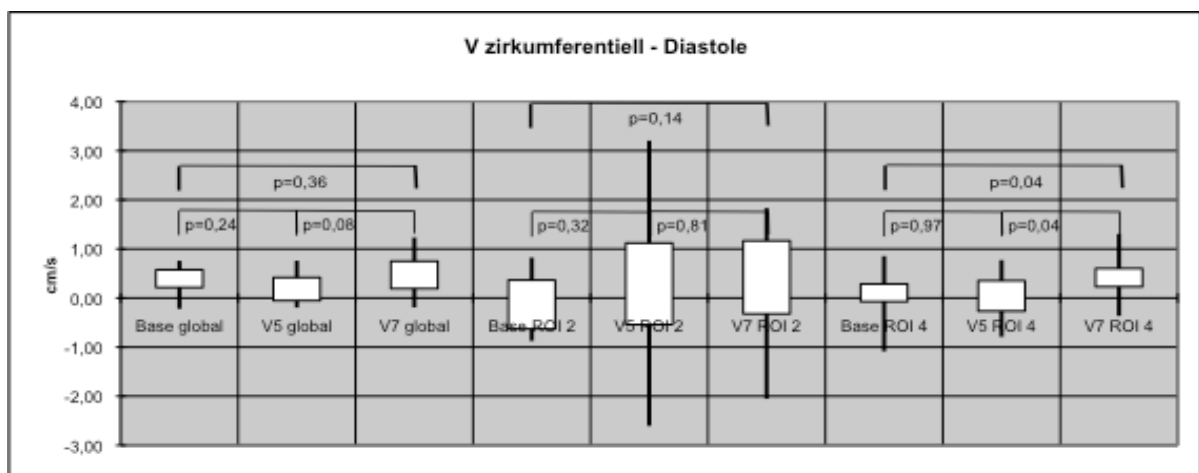


Abbildung 4-18: Boxplot  $V_{\text{phi}}$  diastolisch

Beim Vergleich der zirkumferentiellen Geschwindigkeiten lagen nur in der ROI 4 (Septum) signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungen vor: Beim Vergleich der Baseline- mit der V7-Untersuchung sowie beim Vergleich der V5- mit der V7-Untersuchung.

Zusammenfassend ließ sich sagen, dass es zu keiner wertbaren Veränderung der Herzgeschwindigkeiten bei den Friedreich-Ataxie-Patienten im Rahmen der verblindeten Auswertung gekommen war. Die Firma hat am 20.05.2010 bekannt gegeben, dass im Rahmen der in der Hauptstudie durchgeführten Echokardiogra-

phie- sowie MRT (Cinebildgebung)-Untersuchungen der primäre sowie sekundäre (u.a. Verbesserung der kardialen Funktion) Endpunkt der Studie nicht erreicht worden ist. Eine detaillierte wissenschaftliche Arbeit zu dieser Studie mit genauen Ergebnissen war bis zum Abschluss dieser Promotionsarbeit nicht verfügbar. Um unter Umständen dennoch Verbesserungen der kardialen Leistungsfähigkeit unter einer Idebenonetherapie nachzuweisen, müssen länger dauernde Studien mit mehr Teilnehmern durchgeführt werden, die dann auch entblindet ausgewertet werden müssen.

## 4.4. Limitationen der vorliegenden Arbeit

Wie schon zuvor erwähnt, war es nicht möglich mit dem TPM-Verfahren sicher das Ergebnis eines einzelnen untersuchten Individuums als „normal“ oder „krank“ zu klassifizieren. Dafür wiesen die gesunden Probanden in unserem Kollektiv eine zu hohe Standardabweichung auf, anders als dies in der Vergangenheit beschrieben wurde<sup>3</sup>. Teilweise war die Standardabweichung höher als die eigentlich gemessene Durchschnittsgeschwindigkeit (z.B. radiale Geschwindigkeit in ROI 2 zum 28. Messpunkt). In den bisher veröffentlichten Artikeln über das TPM-Verfahren wurden meist nur Kollektive miteinander verglichen, bei denen dann auch Unterschiede feststellbar waren. Eine weitere Beschränkung bestand darin, dass auch die passive Bewegung des Herzmuskels gemessen wird und nicht nur dessen aktive Bewegung. Auch nicht unerwähnt bleiben sollte ist die Schwierigkeit, dass man teilweise die TPM-Untersuchung mehrmals neu beginnen musste, da manchmal beim ersten Untersuchungsversuch eine nicht ideale Lage des Scouts auf dem Diaphragma erzielt wurde und somit die Akzeptanzrate niedrig war, was die Untersuchung sehr verlängert hätte. Um deshalb die Verweildauer der teils sehr bewegungseingeschränkten Patienten im Tomographen möglichst kurz zu halten wurde in der Würzburger Studie auch nur eine Schicht des Herzens untersucht, was eine Aussage über die Funktion des gesamten Herzens schwierig erscheinen ließ. Dementsprechend sollten in zukünftigen Studien drei Ebenen des Herzens analog zum American Heart Association 16-Segmentmodel ausgewertet werden<sup>105</sup>. In unserer Studie wurde die mittventrikuläre Schicht in vier ROIs aufgeteilt, was die räumliche Auflösung reduziert hat. Die Entblindung hinsichtlich der Zugehörigkeit der Patienten zur Verum- bzw. Placebogruppe erfolgte erst nach Abschluss dieser Dissertation. Die endgültige Datenanalyse war noch offen und wird im Rahmen einer weiteren Arbeit analysiert werden. Aufgrund dessen war eine valide Aussage zur Verbesserung der kardialen Funktion unter der Idebenonetherapie bei der Patientenverlaufsgruppe so lange nicht möglich, bis eine Entblindung erfolgt. Um dann die Ergebnisse mit den Probanden methodisch korrekt vergleichen zu können hätten die Freiwilligen im selben Abstand wie die Studienteilnehmer nochmals im MRT untersucht werden müssen, was aber aus organisatorischen Gründen nicht



möglich war. Eine weitere Erhöhung der Aussagekraft der Daten könnte mit einer höheren Anzahl an Studienteilnehmern – Probanden wie Patienten – erreicht werden.

## **4.5. Ausblick und Eignung der Methode für den klinischen Alltag**

Herzuntersuchungen mittels der TPM-Sequenz sind bisher nicht in der klinischen Routine angekommen. Um dies zu erreichen sind weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven nötig, damit man sicher die Ergebnisse eines Individuums als physiologisch oder pathologisch klassifizieren kann. Zudem ist eine Beschleunigung der Datenakquisition wünschenswert, was unter Umständen durch den Einsatz von paralleler Bildgebung möglich wäre. Ein weiterer Gewinn an Bildqualität könnte durch den Einsatz der Sequenz auf 3-Teslageräten erreicht werden. Auch die weitgehend manuelle Auswertung der Daten am PC dauert derzeit für den Einsatz in der klinischen Routine zu lange. Der Einsatz von ausgereiften automatischen Segmentierungsfunktionen in der verwendeten Software sowie eine nahtlose Anbindung des Analyseprogramms an die Software des MRTs sind von Nöten.

Insgesamt gesehen stellt das Tissue Phase Mapping eine spannende, erfolgversprechende Methode dar, bei der zahlreiche Anwendungen im Bereich der Diagnostik kardialer Erkrankungen denkbar sind.

## **5. Zusammenfassung**

In der vorliegenden prospektiven experimentellen Studie wurden jeweils 18 Probanden sowie Patienten, die unter einer genetisch gesicherten Friedrich-Ataxie leiden, mit der Tissue-Phase-Mapping (TPM) Sequenz im MRT untersucht. Mit der erwähnten Sequenz ist es möglich, die Geschwindigkeit der Herzwandbewegung über einen Herzzyklus zeitlich hoch aufgelöst (13,8 ms) darzustellen. Es wurde in der Vergangenheit gezeigt, dass die Daten der TPM-Messung reproduzierbar sowie mit denen aus einer Ultraschalluntersuchung gewonnenen Daten vergleichbar sind. Die Aufnahme erfolgt unter freier Atmung in Navigatorotechnik. Dadurch ist diese Untersuchung auch bei Patienten möglich, die aufgrund Ihrer Erkrankung sonst nicht ausreichend lange die Luft anhalten könnten.

Die Friedreich-Ataxie ist die häufigste aller Ataxien in der Adoleszenzphase und wird autosomal-rezessiv vererbt. Neben neurologischen Ausfällen kann es auch zu einer kardialen Beteiligung kommen. Dabei zeigt sich bei einem großen Teil der Patienten eine Kardiomyopathie mit asymmetrischer septaler Hypertrophie sowie einer dynamischen linksventrikulären Ausflussobstruktion. Die American Heart Association klassifiziert dieses Krankheitsbild als sekundäre Kardiomyopathie neuromuskulären Ursprungs. Es wurde in der Vergangenheit bereits gezeigt, dass es unter einer Therapie mit dem Medikament Idebenone zu einer Verbesserung der kardialen Funktion kommen kann. Im Zusammenhang mit einer groß angelegten, multizentrischen Phase III Studie (MICONOS-Studie) kamen diese Patienten nach Würzburg für eine MRT-Untersuchung. Im Rahmen dessen erfolgte dann auf freiwilliger Basis eine Untersuchung mit der TPM-Sequenz. Diese Substudie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt und die Patienten wie auch Probanden haben selbst oder durch Erziehungsberechtigte der Untersuchung zugestimmt.

Es konnte durch diese Arbeit gezeigt werden, dass zum einen die Methode des Tissue-Phase-Mappings erfolgreich am Institut für Röntgendiagnostik des Universitätsklinikums Würzburg eingeführt werden konnte. Zum anderen, dass die Ergebnisse der herzgesunden Probanden mit anderen, in der Vergangenheit durch-

geführten Studien, ähnlich und vergleichbar sind. Zudem konnten teilweise signifikante Unterschiede der systolischen wie auch der diastolischen Geschwindigkeiten zwischen Probanden und Patienten der MICONOS Studie in einigen ROIs bzw. global nachgewiesen werden. Dies bedeutet, dass das hier vorgestellte Verfahren in der Lage ist, Unterschiede in den Geschwindigkeiten der regionalen wie auch globalen Herzwandbewegung in allen drei Bewegungsachsen zwischen verschiedenen Kollektiven zu detektieren. Diese Differenzen können ein Frühzeichen für eine pathologische Herzmuskelerkrankung sein und somit helfen, dass frühzeitig eine entsprechende Therapie begonnen wird.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Dissertation werden weitere Studien folgen, die helfen werden, dass das Tissue-Phase-Mapping Verfahren Einzug in die klinische Routine erhalten wird.

## **6. Literaturverzeichnis**

1. Buckberg, G.D., *et al.* MRI myocardial motion and fiber tracking: a confirmation of knowledge from different imaging modalities. *Eur J Cardiothorac Surg* **29 Suppl 1**, S165-177 (2006).
2. Jung, B., *et al.* Detailed analysis of myocardial motion in volunteers and patients using high-temporal-resolution MR tissue phase mapping. *J Magn Reson Imaging* **24**, 1033-1039 (2006).
3. Jung, B., *et al.* Detailed analysis of myocardial motion in volunteers and patients using high-temporal-resolution MR tissue phase mapping. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **24**, 1033-1039 (2006).
4. Jung, B., Markl, M., Föll, D. & Hennig, J.r. Investigating myocardial motion by MRI using tissue phase mapping. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* **29**, S150-S157 (2006).
5. Pelc, N.J., *et al.* Tracking of cyclic motion with phase-contrast cine MR velocity data. *J Magn Reson Imaging* **5**, 339-345 (1995).
6. Pelc, L.R., *et al.* Evaluation of myocardial motion tracking with cine-phase contrast magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* **29**, 1038-1042 (1994).
7. Pelc, N.J., Herfkens, R.J., Shimakawa, A. & Enzmann, D.R. Phase contrast cine magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* **7**, 229-254 (1991).
8. Markl, M., *et al.* Cardiac phase contrast gradient echo MRI: measurement of myocardial wall motion in healthy volunteers and patients. *The International Journal of Cardiac Imaging* **15**, 441-452 (1999).
9. Hennig, J., Schneider, B., Peschl, S., Markl, M. & Laubenberger, T.K.J. Analysis of myocardial motion based on velocity measurements with a black blood prepared segmented gradient-echo sequence: Methodology and applications to normal volunteers and patients. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **8**, 868-877 (1998).
10. Schneider, B., *et al.* Cardiac phase contrast gradient echo MRI: characterization of abnormal left ventricular wall motion in patients with ischemic heart disease. *J Comput Assist Tomogr* **25**, 550-557 (2001).
11. Jung, B., *et al.* Measurement of left ventricular velocities: phase contrast MRI velocity mapping versus tissue-doppler-ultrasound in healthy volunteers. *J Cardiovasc Magn Reson* **6**, 777-783 (2004).

12. Jung, B., Zaitsev, M., Hennig, J. & Markl, M. Navigator gated high temporal resolution tissue phase mapping of myocardial motion. *Magnetic Resonance in Medicine* **55**, 937-942 (2006).
13. Schulz, J.B., *et al.* Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol* **5**, 222-234 (2009).
14. Kipps, A., *et al.* The longitudinal course of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia during childhood. *Pediatr Cardiol* **30**, 306-310 (2009).
15. Ribai, P., *et al.* Neurological, cardiological, and oculomotor progression in 104 patients with Friedreich ataxia during long-term follow-up. *Arch Neurol* **64**, 558-564 (2007).
16. NIH. Clinicaltrials.gov - <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?intr=%22idebenone%22>. (2010).
17. Buyse, G., *et al.* Idebenone treatment in Friedreich's ataxia: neurological, cardiac, and biochemical monitoring. *Neurology* **60**, 1679-1681 (2003).
18. Hausse, A.O., *et al.* Idebenone and reduced cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. *Heart* **87**, 346-349 (2002).
19. Pineda, M., *et al.* Idebenone treatment in paediatric and adult patients with Friedreich ataxia: long-term follow-up. *Eur J Paediatr Neurol* **12**, 470-475 (2008).
20. Nobelprize-Committee. The Nobel Prize in Physics 1943 - [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/physics/laureates/1943/](http://nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1943/). (Stockholm, Schweden, 2010).
21. Nobelprize-Committee. The Nobel Prize in Physics 1952. (Stockholm, Schweden, 2010).
22. Wade, N. American and Briton Win Nobel for Using Chemists' Test for M.R.I.'s. in *New York Times* (New York Times Group, New York, USA, 2003).
23. Lauterbur, P.C. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* **242**, 190-191 (1973).
24. Nobelprize-Committee. The Nobel Prize in Medicine 2003. (Stockholm, Schweden, 2010).
25. Haase, A., Frahm, J., Matthaei, D., Hanicke, W. & Merboldt, K.D. FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. *Journal of Magnetic Resonance (1969)* **67**, 258-266 (1986).
26. BLAMIRE, A.M. The technology of MRI -- the next 10 years? *Br J Radiol* **81**, 601-617 (2008).

27. Grothues, F., *et al.* Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *The American Journal of Cardiology* **90**, 29-34 (2002).
28. Grothues, F., *et al.* Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *American Heart Journal* **147**, 218-223 (2004).
29. Hahn, D., Beer, M. & Sandstede, J. MR-Tomographie des Herzens. *Der Radiologe* **40**, 888-896 (2000).
30. Gutberlet, M., *et al.* SNR-optimized myocardial perfusion imaging using parallel acquisition for effective density-weighted saturation recovery imaging. *Magnetic Resonance Imaging* **28**, 341-350 (2010).
31. Beer, M., *et al.* Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with <sup>31</sup>P-SLOOP magnetic resonance spectroscopy. *Journal of the American College of Cardiology* **40**, 1267-1274 (2002).
32. Beer, M., *et al.* Effects of Exercise Training on Myocardial Energy Metabolism and Ventricular Function Assessed by Quantitative Phosphorus-31 Magnetic Resonance Spectroscopy and Magnetic Resonance Imaging in Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* **51**, 1883-1891 (2008).
33. Beer, M., *et al.* [MR imaging and MR spectroscopy for characterization of cardiomyopathies in adolescents - preliminary results]. *Rofo* **179**, 932-937 (2007).
34. Weishaupt, D., Köchli, V.D. & Marincek, B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, (Springer, Heidelberg, 2009).
35. Herrlinger, R. *Neue Deutsche Bibliographie* S. 458f., (1961).
36. Friedreich, N. Über degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. *Virchows Arch Pathol Anat* 26:391-419 (1863).
37. Pandolfo, M. Friedreich's Ataxia. in *Genetic Instabilities and Neurological Diseases (Second Edition)* (eds. Robert, D.W. & Tetsuo, A.) 277-296 (Academic Press, Burlington, 2006).
38. Andermann, E., *et al.* Genetic and family studies in Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci* **3**, 287-301 (1976).

39. Filla, A., DeMichele, G., Caruso, G., Marconi, R. & Campanella, G. Genetic data and natural history of Friedreich's disease: a study of 80 Italian patients. *J Neurol* **237**, 345-351 (1990).
40. Harding, A.E. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* **104**, 589-620 (1981).
41. Galimanis, A., Glutz, L., Spiegel, R., Burgunder, J.M. & Kaelin-Lang, A. Very-late-onset Friedreich ataxia with disturbing head tremor and without spinal atrophy--a case report. *Mov Disord* **23**, 1058-1059 (2008).
42. Labuda, M., *et al.* Unique origin and specific ethnic distribution of the Friedreich ataxia GAA expansion. *Neurology* **54**, 2322-2324 (2000).
43. Polo, J.M., Calleja, J., Combarros, O. & Berciano, J. Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain* **114** ( Pt 2), 855-866 (1991).
44. Werdelin, L. & Keiding, N. Hereditary ataxias: epidemiological aspects. *Neuroepidemiology* **9**, 321-331 (1990).
45. Skre, H. Friedreich's ataxia in Western Norway. *Clin Genet* **7**, 287-298 (1975).
46. Jonasson, J., *et al.* Evidence for a common Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) founder mutation in Scandinavia. *Eur J Hum Genet* **8**, 918-922 (2000).
47. Juvonen, V., Kulmala, S.M., Ignatius, J., Penttinen, M. & Savontaus, M.L. Dissecting the epidemiology of a trinucleotide repeat disease - example of FRDA in Finland. *Hum Genet* **110**, 36-40 (2002).
48. Fauci, A.S., *et al.* *Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition*, (McGraw-Hill Publishing, 2008).
49. Santoro, L., *et al.* Electrophysiological and histological follow-up study in 15 Friedreich's ataxia patients. *Muscle Nerve* **13**, 536-540 (1990).
50. Lynch, D.R., Farmer, J.M. & Wilson, R.B. Mortality in Friedreich's Ataxia. *Tex Heart Inst J* **34**, 502-503; author reply 503-504 (2007).
51. Pandolfo, M. Friedreich ataxia: the clinical picture. *J Neurol* **256 Suppl 1**, 3-8 (2009).
52. Campuzano, V., *et al.* Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* **271**, 1423-1427 (1996).

53. Koeppen, A.H., *et al.* The dentate nucleus in Friedreich's ataxia: the role of iron-responsive proteins. *Acta Neuropathol* **114**, 163-173 (2007).
54. Chamberlain, S., *et al.* Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. *Nature* **334**, 248-250 (1988).
55. Pandolfo, M. Friedreich Ataxia. in *Human Nucleotide Expansion Disorders*, Vol. 19 (eds. Fry, M. & Usdin, K.) 103-119 (Springer Berlin Heidelberg, 2006).
56. Babcock, M., *et al.* Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh1p, a putative homolog of frataxin. *Science* **276**, 1709-1712 (1997).
57. Muhlenhoff, U., Gerber, J., Richhardt, N. & Lill, R. Components involved in assembly and dislocation of iron-sulfur clusters on the scaffold protein Isu1p. *EMBO J* **22**, 4815-4825 (2003).
58. Durr, A., *et al.* Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* **335**, 1169-1175 (1996).
59. Trouillas, P., *et al.* International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci* **145**, 205-211 (1997).
60. Subramony, S.H., *et al.* Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology* **64**, 1261-1262 (2005).
61. Lodi, R., *et al.* Antioxidant treatment improves in vivo cardiac and skeletal muscle bioenergetics in patients with Friedreich's ataxia. *Ann Neurol* **49**, 590-596 (2001).
62. Hart, P.E., *et al.* Antioxidant treatment of patients with Friedreich ataxia: four-year follow-up. *Arch Neurol* **62**, 621-626 (2005).
63. Maring, J.R. & Croarkin, E. Presentation and progression of Friedreich ataxia and implications for physical therapist examination. *Phys Ther* **87**, 1687-1696 (2007).
64. Milbrandt, T.A., Kunes, J.R. & Karol, L.A. Friedreich's ataxia and scoliosis: the experience at two institutions. *J Pediatr Orthop* **28**, 234-238 (2008).
65. Mariotti, C., *et al.* Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurology* **60**, 1676-1679 (2003).
66. Rustin, P., *et al.* Effect of idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a preliminary study. *Lancet* **354**, 477-479 (1999).



67. Schols, L., Vorgerd, M., Schillings, M., Skipka, G. & Zange, J. Idebenone in patients with Friedreich ataxia. *Neurosci Lett* **306**, 169-172 (2001).
68. Artuch, R., *et al.* Friedreich's ataxia: idebenone treatment in early stage patients. *Neuropediatrics* **33**, 190-193 (2002).
69. Arnold, P. Expanding view of phenotype and oxidative stress in Friedreich's ataxia patients with and without idebenone. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr.* (2006).
70. Di Prospero, N.A., Baker, A., Jeffries, N. & Fischbeck, K.H. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* **6**, 878-886 (2007).
71. Di Prospero, N.A., Baker, A., Jeffries, N. & Fischbeck, K.H. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* **6**, 878-886 (2007).
72. Santhera-Pharmaceuticals-Holding-AG. "Catena" Idebenone 150 mg oral tablet. *Product Monograph* (2008).
73. Lynch, D.R., Perlman, S.L. & Meier, T. A phase 3, double-blind, placebo-controlled trial of idebenone in friedreich ataxia. *Arch Neurol* **67**, 941-947 (2010).
74. Santhera-Pharmaceuticals-Holding-AG. Santhera's US Phase III IONIA Trial in Friedreich's Ataxia Misses Primary Endpoint. in *Press Release* (2009).
75. Santhera-Pharmaceuticals-Holding-AG. Santhera's MICONOS Trial with Catena®/Sovrima® in Friedreich's Ataxia Misses Primary Endpoint. in <http://www.santhera.com/index.php?docid=212&vid=&lang=en&newsdate=201005&newsid=1417424&newslang=en> (2010).
76. NIH. Clinicaltrials.gov - <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00905268?term=miconos&rank=1>. (2010).
77. Russell, D.S. Myocarditis in Friedreich's ataxia. *J Pathol Bacteriol* **58**, 739-748 (1946).
78. Hewer, R. The heart in Friedreich's ataxia. *Br Heart J* **31**, 5-14 (1969).
79. Gach, J.V., Andriange, M. & Franck, G. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and Friedreich's ataxia. Report of a case and review of literature. *Am J Cardiol* **27**, 436-441 (1971).
80. Gattiker, H.F., *et al.* Echocardiographic findings in Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci* **3**, 329-332 (1976).

81. Ruschhaupt, D.G., Thilenius, O.G. & Cassels, D.E. Friedreich's ataxia associated with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Am Heart J* **84**, 95-102 (1972).
82. Smith, E.R., Sangalang, V.E., Heffernan, L.P., Welch, J.P. & Flemington, C.S. Hypertrophic cardiomyopathy: the heart disease of Friedreich's ataxia. *Am Heart J* **94**, 428-434 (1977).
83. Cote, M., *et al.* Hemodynamic findings in Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci* **3**, 333-336 (1976).
84. Herold, G. *Innere Medizin 2009*, (2009).
85. Gottdiener, J.S., Hawley, R.J., Maron, B.J., Bertorini, T.F. & Engle, W.K. Characteristics of the cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. *Am Heart J* **103**, 525-531 (1982).
86. Maron, B.J., *et al.* Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* **113**, 1807-1816 (2006).
87. Richardson, P., *et al.* Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* **93**, 841-842 (1996).
88. Meyer, C., *et al.* Cardiomyopathy in Friedreich's ataxia-assessment by cardiac MRI. *Movement Disorders* **22**, 1615-1622 (2007).
89. Giugliano, G.R. & Sethi, P.S. Friedreich's ataxia as a cause of premature coronary artery disease. *Tex Heart Inst J* **34**, 214-217 (2007).
90. Ferres-Sanchez, P., Subirana-Domenech, M. & Torner-Soler, M. Chest pain during exercise as first manifestation of Friedreich's ataxia. *Br Heart J* **74**, 464-467 (1995).
91. Cicala, S., *et al.* Prevalence and prognostic significance of wall-motion abnormalities in adults without clinically recognized cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Circulation* **116**, 143-150 (2007).
92. Lang, R.M., *et al.* Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch

- of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* **18**, 1440-1463 (2005).
93. Weidemann, F., *et al.* Quantification of regional right and left ventricular function by ultrasonic strain rate and strain indexes in Friedreich's ataxia. *The American Journal of Cardiology* **91**, 622-626 (2003).
  94. Jung, B. Neue kernspintomographische Techniken für funktionelle Untersuchungen des Herzmuskels. *Promotion an der Fakultät für Mathematik und Physik Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg* (2005).
  95. Markl, M. Funktionelle kardiale Phasenkontrast MRT - Entwicklung und Erprobung von Phasenkontrast-Methoden zur Darstellung und Beurteilung von Bewegungsabläufen am menschlichen Herzen. *Promotion an der Fakultät für Mathematik und Physik, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg* (2000).
  96. Heimdal, A., Stoylen, A., Torp, H. & Skjaerpe, T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* **11**, 1013-1019 (1998).
  97. Stoylen, A., Heimdal, A., Bjornstad, K., Torp, H.G. & Skjaerpe, T. Strain Rate Imaging by Ultrasound in the Diagnosis of Regional Dysfunction of the Left Ventricle. *Echocardiography* **16**, 321-329 (1999).
  98. Bess, R.L., *et al.* Technical aspects of diastology: why mitral inflow and tissue Doppler imaging are the preferred parameters? *Echocardiography* **23**, 332-339 (2006).
  99. Bohl, S. & Schulz-Menger, J. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging of Non-ischaemic Heart Disease: Established and Emerging Applications. *Heart, Lung and Circulation* **19**, 117-132 (2010).
  100. Petersen, S.E., *et al.* Myocardial Tissue Phase Mapping with Cine Phase-Contrast MR Imaging: Regional Wall Motion Analysis in Healthy Volunteers. *Radiology* **238**, 816-826 (2006).
  101. Mangual, J.O., Jung, B., Ritter, J.A. & Kheradvar, A. Modeling radial viscoelastic behavior of left ventricle based on MRI tissue phase mapping. *Ann Biomed Eng* **38**, 3102-3111 (2010).
  102. Foll, D., *et al.* Magnetic resonance tissue phase mapping of myocardial motion: new insight in age and gender. *Circ Cardiovasc Imaging* **3**, 54-64 (2010).
  103. Codreanu, I., *et al.* Longitudinally and circumferentially directed movements of the left ventricle studied by cardiovascular magnetic resonance phase contrast velocity mapping. *J Cardiovasc Magn Reson* **12**, 48 (2010).

104. Delfino, J.G., *et al.* Comparison of myocardial velocities obtained with magnetic resonance phase velocity mapping and tissue doppler imaging in normal subjects and patients with left ventricular dyssynchrony. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **24**, 304-311 (2006).
105. Cerqueira, M.D., *et al.* Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart: A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* **105**, 539-542 (2002).

# Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dietbert Hahn, Direktor des Instituts für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg, für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung der technischen Voraussetzungen zur Durchführung meiner Arbeit.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Meinrad Beer, danke ich herzlich für seine Unterstützung bei der Durchführung sowie Korrektur dieser Arbeit.

Meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Christian Ritter, danke ich vor allem für die hervorragende Unterstützung bei dieser Arbeit sowie seine konstruktive Kritik, die zeitnahen Korrekturen und die sehr interessanten Gespräche über Themen außerhalb der Doktorarbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Frank Weidemann sowie Frau Afanasiew danke ich für die Durchführung der Herzechokardiographie-Untersuchungen sowie die fachliche kardiologische Unterstützung.

Zudem möchte Herrn Prof. Dr. rer. nat. Herbert Köstler für die fachliche wie moralische Unterstützung danken.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Andreas Weng für die technische Unterstützung während der Untersuchungen im Gebäude C10 sowie die Hilfe im Umgang mit den DICOM Bildern.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt auch den MTRAs für die Untersuchung der Patienten, die gute Zusammenarbeit und das angenehme Arbeitsklima.

Dank auch an alle Probanden, ohne die diese Arbeit so nicht möglich geworden wäre. Teilweise haben sie viel Zeit in die Untersuchungen investiert und dennoch geduldig mitgemacht.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern, meinen Geschwistern und allen mir Nahestehenden für ihre liebevolle Unterstützung, die Rücksichtnahme und die aufmunternden Worte bedanken.