

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

**Quantitative ^{31}P -MR-spektroskopische Untersuchung
globaler Herzerkrankungen unterschiedlicher Genese - Verlaufsbeobachtung
nach Aortenklappenersatz und unter Therapie bei Dilatativer Kardiomyopathie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Ruth Bürckstümmer
aus Regensburg

Regensburg, Dezember 2003

Referent: Prof. Dr. med. D. Hahn

Koreferent: Priv.Doz. Dr. med. J. Bauersachs

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 11.5.2004

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Historische Entwicklung	1
1.2	Chronische Herzerkrankungen	4
1.2.1	Exzentrische Hypertrophie bei Dilatativer Kardiomyopathie (DCM)	5
1.2.2	Konzentrische Hypertrophie bei Aortenklappenstenose	5
1.3	Herzhypertrophie als Adaptionmechanismus bei chronischer Herzinsuffizienz	7
1.3.1	Morphologisch-Funktionelle Veränderungen	7
1.3.1.1	Aortenklappenvitien	7
1.3.1.2	DCM	9
1.3.2	Metabolische Veränderungen	10
1.3.2.1	Aortenklappenvitien	13
1.3.2.2	DCM	13
1.4	Physikalische Grundlagen der MR-Tomographie (unter Bezug auf die Literaturstellen 1, 65, 66)	13
1.4.1	Atomaufbau	13
1.4.2	Kernmagnetisierung, Präzession, Relaxation	13
1.4.3	Chemische Verschiebung	15
1.4.4	Spin-Spin Kopplung	16
1.4.5	T ₂ * - Relaxation und Shim	16
1.4.6	Fouriertransformation	17
1.4.7	Lokalisationsmethoden	17
1.4.8	³¹ P-MR-Spektroskopie des Herzen	18
1.5	Zielsetzung	20
2	MATERIAL UND METHODEN	21
2.1	Untersuchungsgeräte	21
2.1.1	MR-Tomographie-Gerät	21

2.1.2	Spulen	21
2.1.3	Vorbereitungen	22
2.2	Datenakquisition	22
2.2.1	Spektroskopie	22
2.2.2	MR-Bildgebung	23
2.3	Auswerteverfahren	23
2.3.1	Allgemein	23
2.3.2	Relative Quantifizierung - AMARES	24
2.3.3	Absolute Quantifizierung - SLOOP	25
2.4	Korrekturen	26
2.4.1	Nukleare Overhauser Verstärkung (NOE) - Korrektur	26
2.4.2	Blutkorrektur	26
2.4.3	Sättigungskorrektur	27
2.5	Patientengruppen	29
2.5.1	DCM	29
2.5.1.1	β-Blocker-Therapie bei DCM	29
2.5.1.2	Körperliches Training bei DCM	31
2.5.2	Klappenvitien und chirurgischer Klappenersatz	33
2.6	Statistische Auswertung	34
3	ERGEBNISSE	35
3.1	DCM	35
3.1.1	DCM und Therapie mit β-Blocker	35
3.1.1.1	Allgemeines	35
3.1.1.2	Spektroskopie	36
3.1.1.3	Bildgebung	40
3.1.1.4	Korrelationen	41
3.1.2	DCM und körperliches Training	42
3.1.2.1	Allgemeines	42
3.1.2.2	Spektroskopie	42

3.1.2.3	Bildgebung	45
3.1.2.4	Korrelationen	46
3.1.3	Vergleich DCM zu gesunden Probanden	48
3.2	Aortenklappenvitien	49
3.2.1	Allgemeines	49
3.2.2	Spektroskopie	50
3.2.3	Bildgebung	52
3.2.4	Korrelationen	53
3.2.5	Vergleiche	58
3.2.5.1	Aortenklappenstenose versus Aortenklappeninsuffizienz	58
3.2.5.2	Aortenklappenvitien versus DCM bzw. gesunde Probanden	59
3.3	Zusammenhang zwischen Bildgebung und spektroskopischen Werten	61
4	DISKUSSION	63
4.1	Hypertrophie als Adaptionmechanismus bei Aortenklappenvitien	63
4.1.1	Ausgangslage des kardialen Energiestoffwechsels vor Klappenersatz	63
4.1.2	Metabolische Veränderungen nach Klappenersatz	66
4.1.3	Unterschiede zwischen Aortenklappenstenose und -insuffizienz	68
4.1.4	Morphologische und funktionelle Veränderungen nach Klappenersatz	69
4.1.5	Zusammenfassung Aortenklappenvitien	70
4.2	DCM	70
4.2.1	Metabolische Ausgangslage vor Studienbeginn	70
4.2.2	Auswirkungen der Therapie mit β -Blockern	73
4.2.2.1	Veränderungen des myokardialen Energiestoffwechsels	73
4.2.2.2	Morphologische und funktionelle Veränderungen unter β -Blocker-Therapie	75
4.2.2.3	Zusammenfassung von DCM und β -Blocker	77
4.2.3	Einfluss regelmäßigen körperlichen Trainings auf DCM	77
4.2.3.1	Morphologische und funktionelle Veränderungen	78
4.2.3.2	Metabolische Veränderungen	79
4.2.3.3	Zusammenfassung von DCM und körperlichem Training	82
5	ZUSAMMENFASSUNG - LIMITATIONEN UND AUSBLICK	83

6	REFERENZEN	86
7	ANHANG/ABKÜRZUNGEN	94

1 Einleitung

1.1 Historische Entwicklung

Schon seit den 50er Jahren wurde die Magnetresonanzspektroskopie als neue Möglichkeit zur Beobachtung und Untersuchung chemischer und biologischer Reaktionen erforscht.

Nachdem Theorien über die magnetische Resonanz erstmalig von Physikern entwickelt worden waren, denen in den 1930er und 1940er Jahren der Nachweis des Spins von Atomkernen gelang, untersuchen Wissenschaftler aller Fachgebiete bis heute intensiv das Phänomen der Magnetresonanz und mögliche Anwendungsgebiete. In der Chemie stellt die MR-Spektroskopie eine häufig angewandte Methode zur Molekülstrukturanalyse unbekannter Stoffe dar. Dabei wird die Tatsache ausgenützt, dass verschiedene Bindungsstrukturen unter bestimmten Bedingungen spezifische Spektren erzeugen. Auch die Verfolgung chemischer Reaktionsvorgänge ist somit möglich. Wichtige Elemente der organischen Chemie, mittels derer Kernresonanzspektren erzeugt werden können, sind ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P , ^{23}Na , ^{39}K , ^{15}N und ^{14}N .

Damit ist auch die Darstellung bestimmter biochemischer Metabolite und Stoffwechselfvorgänge in den unterschiedlichen biologischen Geweben möglich. Die meisten Untersuchungen befassen sich mit ^{31}P , das sich als geeignetes Isotop für die Beurteilung von Veränderungen des Energiestoffwechsels der Skelett- oder Herzmuskelzelle erwiesen hat, da es Bestandteil wichtiger energietragender Metabolite wie Phosphokreatin oder Adenosintriphosphat in der Muskelzelle ist.

Im Vergleich zu ^{31}P ist ^1H das am häufigsten vorkommende Isotop im lebenden Organismus. Es liegt in fast allen Gewebsarten in den verschiedensten Verbindungen, wie zum Beispiel in Fetten, Ketonkörpern, Laktaten und Aminosäuren, in unterschiedlichen Konzentrationen vor. Auch wenn die ^1H -Spektroskopie damit gegenüber der ^{31}P -Spektroskopie eine höhere Empfindlichkeit zeigt, erweist sich gerade das hohe Vorkommen des ^1H -Kerns in Fett und Körperwasser als Problem für die Spektroskopie, weil dies zu einer Überlappung des gewünschten Spektrums, zum Beispiel aus dem Herzen, durch Signale aus angrenzenden Gewebe führt [1,2]. Als weitere Methode erlaubt die ^{13}C -Spektroskopie die Analyse intrazellulärer Stoffwechselfvorgänge wie zum Beispiel

des Zitratzyklus oder anderer biochemischer Vorgänge, die Glykogen und Aminosäuren beinhalten. Jedoch liegt ^{13}C nur in sehr geringer Konzentration im Organismus vor, so dass es für Untersuchungen von extern zugeführt werden muss [3,4]. Auch ^{19}F ist nur mit einem sehr geringen Anteil in Körpergeweben vorhanden, so dass eine spektroskopische Untersuchung nur durch Zuführen exogener ^{19}F -Isotope möglich ist [1]. Na^+ und K^+ stellen die wichtigsten Kationen des Extra - beziehungsweise Intrazellulärums dar. Wenngleich eine ^{23}Na - und ^{39}K -Spektroskopie deshalb wichtige Aussagen über die zelluläre Homeostase liefern könnte, ist es derzeit spektroskopisch noch nicht möglich, zwischen intra - und extrazellulären Kernen zu unterscheiden. Dadurch wird die Verwendung dieser Isotope für die Spektroskopie eingeschränkt [1].

Etwa ab dem Beginn der 70er Jahre wurde die Magnetresonanzspektroskopie mehr und mehr als eine Methode zur Untersuchung des Stoffwechsels lebender Organismen experimentell erforscht. Zunächst wurden noch vorwiegend Experimente am Tier unternommen, welche vor allem den Vorteil hatten, dass man verschiedene Gewebe und Organe, zum Beispiel das Herz, isoliert betrachten, oder durch MR-Spektroskopie ermittelte Ergebnisse später mit einer gezielten makroskopischen, histologischen oder biochemischen Untersuchung vergleichen konnte. Sehr häufig wurden das Herz [3-8], das Gehirn [9-10] und die Skelettmuskulatur [13,14] sowohl im lebenden Tier wie auch als isoliertes Organ als Forschungsobjekt verwendet. Dabei interessierte man sich neben den Verhältnissen der Metabolite unter physiologischen Bedingungen vor allem auch für das Verhalten des Stoffwechsels unter pathologischen Konditionen, wie zum Beispiel Ischämie, Hypoxie oder einfach nur bei erhöhter Aktivität. Erste MR-spektroskopische Untersuchungen des Menschen lagen seit den 80er Jahren vor [15-17], als mit der Entwicklung von besseren Lokalisationstechniken und der Einführung von Oberflächenspulen 1980 die Erstellung von Magnetresonanz-Spektren am lebenden menschlichen Individuum möglich wurde [12].

Die in vivo-Spektroskopie brachte aber auch einige Herausforderungen mit sich. So muss sie sich mit Bewegungsartefakten auseinandersetzen, die schon allein durch die Atemexkursionen des Brustkorbes oder die Herzaktionen entstehen. Desweiteren ist aufgrund der unterschiedlichen Körpervolumina eine genaue Lokalisation der Stelle, an dem ein Spektrum empfangen werden soll, wichtig. Doch auch bei exakter Lokalisation wird das Signal von umgebendem Gewebe beeinflusst und das Spektrum somit verändert. Schließlich wird ein Signal immer schlechter empfangen, je weiter es von der Oberflächenspule entfernt ist.

Trotz den genannten Problemen bei der MR-Spektroskopie finden sich aber viele Vorteile gegenüber anderen klinischen Untersuchungsverfahren. So werden für die Magnetresonanztomographie keine Röntgenstrahlen, wie etwa zur Erstellung von Computertomographie- oder konventionellen Röntgenbildern verwendet. Zudem handelt es sich um ein nicht-invasives Untersuchungsverfahren und es ist somit frei von Risiken, wie sie zum Beispiel bei Herzkatheteruntersuchungen oder Gewebeentnahmen gegeben sind. Zudem können durch den Verzicht auf Kontrastmittel eventuell unerwünschte Wirkungen dieser Medikamente vermieden werden.

Eine Vielzahl von wissenschaftlichen Teams arbeitet bis heute an der Erforschung von magnetresonanztomographischen Methoden zur Untersuchung verschiedener Organe und Organsysteme. Viele Untersuchungen wurden am Skelettmuskel durchgeführt [18-20], wobei vor allem Veränderungen der energietragenden Metabolite in Ruhe und unter Belastung nachgewiesen werden konnten. So wurden bei verschiedenen Muskelerkrankungen Störungen der Glykolyse oder der mitochondrialen Aktivität in Korrelation zur Resyntheserate von Phosphokreatin nachgewiesen [20,21]. Aber auch andere Organe, allen voran das Gehirn und das Herz, sind Gegenstand intensiver Forschung mittels Magnetresonanztomographie. So können mit Hilfe von Protonenspektroskopie spezifische Veränderungen im Gehirn bei Multipler Sklerose [22], bei Epilepsie [23,24], bei verschiedenen Gehirntumoren [25-27], nach ischämischem Insult [28,29] und bei anderen hirnorganischen Erkrankungen [30] gemessen und teilweise bereits in der Klinik genutzt werden. Nachdem ab den 70er Jahren magnetresonanztomographische Experimente am isolierten tierischen myokardialen Gewebe durchgeführt wurden [6], berichteten Wissenschaftler 1985 von ersten am gesunden menschlichen Herzen gemessenen lokalisierten ^{31}P -Magnetresonanz Spektren [15,31]. In den letzten Jahren wurde intensiv an der Weiterentwicklung der kardialen ^{31}P -Magnetresonanztomographie gearbeitet. Dabei interessiert vor allem, wie sich die Spektren bei unterschiedlichen myokardialen Erkrankungen verändern. Großes Interesse finden hierbei dilatative und hypertrophe Kardiomyopathien, Veränderungen des Myokards bei Klappenfehlern oder arterieller Hypertonie und die koronare Herzkrankheit. Mehrere Studienteams konnten dabei wichtige Ergebnisse erzielen, die für die weitere Entwicklung der ^{31}P -MR-Spektroskopie von entscheidender Bedeutung sind [1,32,33]. Seitdem haben sich die Anwendungsgebiete in der Chemie und der Medizin immer weiter ausgeweitet und die Methoden zu einer genaueren Spektrum- und somit Ergebnisermittlung werden durch unterschiedliche Studiengruppen fortlaufend verbessert.

Damit rückt auch die Möglichkeit eines Einsatzes der Magnetresonanztomographie im klinischen Alltag mehr und mehr in greifbare Nähe.

1.2 Chronische Herzerkrankungen

Erkrankungen des Herzmuskels, die zur Gruppe der Kardiomyopathien zählen, führen über unterschiedliche Pathomechanismen zu einer Einschränkung der Pumpfunktion des Herzens. Dabei unterscheidet man zwischen primären und sekundären Kardiomyopathien. Die primäre Kardiomyopathie ist eine Funktionsstörung des Herzmuskels, bei der die Ätiologie pathogenetisch mit keiner anderen Herzerkrankung zusammenhängt und, soweit die Ätiologie bekannt ist, auf genetischen Defekten bzw. Mutationen beruht. Diese Gruppe wird nach hämodynamischen Kriterien unterteilt in hypertrophische, dilatative und restriktive Kardiomyopathien [34]. Bei den sekundären Kardiomyopathien ist die Ätiologie der Myokarderkrankung bekannt. Diese spezifischen Kardiomyopathien werden nach ihrer Ursache unterteilt. Eine der häufigsten Form ist die ischämische Kardiomyopathie, die durch Umbauvorgänge des Myokards nach einem Myokardinfarkt entsteht. Auch valvuläre Kardiomyopathien, durch Umbauvorgänge des Myokards bei Klappenvitien bedingt, und hypertensive Kardiomyopathien mit linksventrikulärer Hypertrophie in Folge arteriellen Hypertonus sind weit verbreitet. Ebenfalls häufig sind toxische Kardiomyopathien, vor allem durch Alkoholabusus oder Medikamente, zu finden. Eine weitere Form ist die inflammatorische Kardiomyopathie nach Infektionen mit kardiotropen Viren, wie zum Beispiel Coxsackie-, ECHO-, oder Zytomegalie-Viren, oder nach Infektion mit anderen Erregern. Desweiteren gibt es Kardiomyopathien, die im Zusammenhang mit systemischen Grunderkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (Kollagenosen) oder bei neuromuskulären und muskeldystrophischen Erkrankungen entstehen [34]. Hämodynamisch findet man bei den sekundären Kardiomyopathien auch wieder dilatative und hypertrophische Formen, zusätzlich auch segmentale kontraktile Dysfunktionen. Grundsätzlich werden zwei Adaptionsmechanismen des Herzens bei veränderten hämodynamischen Bedingungen unterschieden, die im Laufe der Erkrankung zu einer Herzinsuffizienz führen können [35]. Dabei wird unterschieden zwischen exzentrischer und konzentrischer Herzhypertrophie. Nachfolgend werden die beiden Adaptionsmechanismen kurz dargestellt.

1.2.1 Exzentrische Hypertrophie bei Dilatativer Kardiomyopathie (DCM)

Eine erhöhte Volumenbelastung, wie zum Beispiel durch ein „Pendelvolumen“ bei Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz, führt über ein erhöhtes enddiastolisches Volumen zu einer Vergrößerung des Kammerradius. Nach dem Frank-Starling-Mechanismus müsste die Wandspannung bei erhöhtem enddiastolischem Volumen ebenfalls ansteigen, um ein normales effektives Schlagvolumen zu fördern. Da dies nur unzureichend gelingt, kommt es zu einem Abfall des Schlagvolumens und damit des Herzzeitvolumens trotz erhöhten enddiastolischen Volumens. Hält die Volumenbelastung über einen längeren Zeitraum chronisch an, kommt es zu einer vergrößerten Wanddicke mit weiterhin erhöhtem Kammerradius, also zu einer exzentrischen Hypertrophie. Typisch ist zudem eine gegenregulatorisch erhöhte Sympathikusaktivierung mit gesteigerter Herzfrequenz und peripherer Vasokonstriktion. Wird die Ursache der Volumenbelastung nicht beseitigt, gibt die dilatierte Ventrikelwand zunehmend nach, es kommt durch eine sogenannte Gefügedilatation zur Dekompensation mit Absinken des Schlagvolumens trotz sehr hohem enddiastolischen Volumen [35].

Dilatative Kardiomyopathien im Rahmen einer primären Herzmuskelerkrankung sind hämodynamisch, pathologisch-anatomisch und klinisch mit den sekundären Kardiomyopathien vergleichbar, mit einer Inzidenz von 6 pro 100000 Einwohner pro Jahr jedoch relativ selten. Neben der Herzinsuffizienz sind bei DCM vor allem Herzrhythmusstörungen prognosebestimmend. In 20 - 80% kommt es zu Kammertachykardien, die unbehandelt zu dem für die DCM typischen plötzlichen Herztod führen können [36].

1.2.2 Konzentrische Hypertrophie bei Aortenklappenstenose

Eine erhöhte Druckbelastung, wie zum Beispiel beim arteriellen Hypertonus oder bei einer Aortenklappenstenose, steigert ebenfalls die Wandspannung des Ventrikels, da ein erhöhter Druck für den Blutauswurf nötig wird. Hierbei entwickelt sich eine konzentrische Hypertrophie, bei der das Kammervolumen im Gegensatz zur exzentrischen Hypertrophie der DCM nicht vergrößert ist, sondern normal bleibt, oder sich unter Umständen sogar verringert. Im späteren Verlauf kommt es zu einer Herabsetzung der Kontraktilität des Kammermyokards, mit einer Abnahme des enddiastolischen Volumens und des Schlagvolumens. Ab einem kritischen Herzgewicht von 500g entwickelt sich durch

Nachgeben des Myokardgefüges eine Dekompensation mit Vorwärtsversagen des Herzfunktion [35].

Ähnlich wie bei der DCM gibt es auch bei der hypertrophischen Kardiomyopathie idiopathische Formen, bei der die Ätiologie oft nicht geklärt ist oder auf einem Chromosomendefekt beruht. Diese primären Formen kommen jedoch mit einer Inzidenz von 2,5 Patienten pro 100000 Einwohner pro Jahr wesentlich seltener vor als die sekundären Formen [36].

Der klinische Schweregrad der Herzinsuffizienz wird allgemein nach den Kriterien der NYHA (New York Heart Association) beurteilt und in vier Stadien eingeteilt (siehe Tabelle 1.1). Dabei spielt die eigentliche Ursache der Herzinsuffizienz keine Rolle.

Stadien	Klinische Symptomatik
I	Beschwerdefreiheit Herzkrankheit ohne Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit
II	Beschwerden erst bei stärkerer körperlicher Belastung Leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit
III	Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung Deutliche Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit
IV	Beschwerden in Ruhe Erhebliche Symptomatik bei geringster körperlicher Aktivität

Tab. 1.1: NYHA Klassifikation der Herzinsuffizienz

Da bei Diagnosestellung der Kardiomyopathien oft schon höhere Schweregrade mit NYHA II-IV vorliegen, bei denen die Patienten in ihrer Belastbarkeit zum Teil schon deutlich eingeschränkt sind, ist es besonders wichtig, Methoden für eine frühzeitige Diagnosefindung zu entwickeln. Durch eine früheinsetzende Therapie kann der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden. Dies steigert einerseits das persönliche Wohlbefinden des Patienten, verringert die Lebensbedrohung durch die Krankheit und führt zu einer Lebensverlängerung, andererseits bedeutet es aber auch volkswirtschaftliche Vorteile, da teure Therapiemaßnahmen wie Herztransplantationen möglicherweise verhindert und die Leistungsfähigkeit länger erhalten beziehungsweise eine Arbeitsunfähigkeit vermieden werden kann.

1.3 Herzhypertrophie als Adaptionmechanismus bei chronischer Herzinsuffizienz

1.3.1 Morphologisch-Funktionelle Veränderungen

1.3.1.1 Aortenklappenvitien

Bei Patienten mit Aortenklappenstenose liegt eine erhöhte Druckbelastung des Herzens vor, worauf das Myokard mit einer linksventrikulären Hypertrophie reagiert. Der dadurch gesteigerte linksventrikuläre Füllungsdruck führt mehr und mehr zu einem Zunehmen des Verhältnisses von diastolischem Druck zu Volumen und schließlich zur diastolischen Dysfunktion. Zusätzlich zu der Dysfunktion kommt es auch zu regionalen Bewegungsstörungen der Kammerwand [37]. Bei gesunden Menschen ist während der Systole eine Torsionsbewegung der apikalen Kammerwand entgegen dem Uhrzeigersinn und während der isovolumischen Relaxation eine schnelle apikale „Entdrehung“ in Uhrzeigersinn zu beobachten, wobei die apikale Rückbewegung von der Ventrikelfüllung zeitlich getrennt ist. Bei Patienten mit Herzhypertrophie aufgrund von Drucküberlastung der Kammer findet man eine erhöhte systolische Torsionsbewegung und eine gesteigerte apikale Rotation. Die zeitliche Trennung zwischen „Entdrehung“ und Ventrikelfüllung ist weniger deutlich als beim gesunden Herz [38,39]. Herzen mit physiologischer Herzhypertrophie, wie zum Beispiel in Folge von Ausdauersport, zeigen das selbe Bewegungsmuster wie gesunde Herzen. Die pathologisch erhöhte Torsionsbewegung bei druckbedingter Herzhypertrophie scheint durch das gesteigerte Verhältnis von Kammerwanddicke zu Kammerradius bedingt zu sein [37]. Für das Sichtbarmachen von regionalen Wandbewegungen gibt es verschiedene Techniken. Eine Möglichkeit ist das Verwenden von ins Myokard implantierten Tantalum Markern. Mit Hilfe der Röntgenkymographie können anschließend Bewegungen des Myokards beurteilt werden [39]. Diese Methode erfordert jedoch ionisierende Strahlung und ist zudem invasiv, so dass sie trotz hinreichender Aussagekraft im klinischen Alltag nicht verwendet wird. Andere Möglichkeiten zur Beurteilung von regionalen Kammerwandbewegungen mittels Echokardiographie und konventioneller Magnetresonanzbildgebung sind nicht verlässlich genug, da exakte lokale Bewegungen aufgrund von fehlenden „Landmarken“ nicht erkennbar sind. Eine neuere Methode stellt das Magnetresonanz-Tagging dar, bei dem mit Hilfe von „Netzmustern“ über dem eigentlichen Bild Bewegungen des Myokards genauer bestimmt werden können [38,40,41].

Bei der Aortenklappeninsuffizienz erhöht sich die Volumenbelastung des Herzens durch das regurgitierende Blutvolumen, welche ebenfalls zu einer Myokardhypertrophie führt. Im Gegensatz zur konzentrischen Hypertrophie bei der Aortenklappenstenose kommt es bei der Aortenklappeninsuffizienz zu einer exzentrischen Hypertrophie.

Beide Formen führen zu einer verminderten Pumpfunktion, die mit Hilfe der Messung verschiedener Parameter wie Ejektionsfraktion, enddiastolisches beziehungsweise endsystolisches Volumen, enddiastolische beziehungsweise endsystolische Wandspannung und Cardiac Index beurteilt werden kann. Während die Ausbildung der Herzhypertrophie Zeichen einer langfristigen pathologischen Herzbelastung ist, tritt als kurzfristige Regulation der myokardialen Kontraktionsfunktion die sympathische Stimulation in den Vordergrund. Erhöhte Herzfrequenz, gesteigerte Kontraktionsgeschwindigkeit der Myokardfasern und eine Kontraktion der venösen Kapazitätsgefäße, und damit Steigerung der Vorlast, sind die Folge. Bei chronischer Herzinsuffizienz bildet sich jedoch durch die ständig erhöhte Sympathikusaktivität ein Adaptionsmechanismus aus, der zu einem verminderten Ansprechen des Herzens auf Katecholamine führt.

Als Methode der Wahl zur Beurteilung einer durch Klappenvitien verursachten Herzinsuffizienz stehen heute vor allem die Echokardiographie und die Herzkatheteruntersuchung zur Verfügung [36]. Von diesen beiden hat die Echokardiographie den Vorteil, nicht-invasiv, billig und mit relativ geringem Aufwand die gewünschten Daten zu liefern. Jedoch ist das Ergebnis jeweils vom Untersucher abhängig, die Reliabilität dementsprechend eingeschränkt. Zudem können nicht alle Parameter gemessen werden, vor allem Aussagen über die Druckbelastung des Myokards sind nur schwer möglich, wohingegen mit Hilfe des Herzkatheters zum Beispiel Werte wie enddiastolische oder endsystolische Wandspannung gemessen werden können. Ein großer Nachteil der Katheteruntersuchung ist jedoch das invasive Vorgehen und die Notwendigkeit, Kontrastmittel zu verwenden. EKG und Röntgenaufnahmen des Thorax werden in der Diagnostik von Klappenfehlern ebenfalls eingesetzt, liefern aber häufig erst nach längerer Krankheitsdauer nachweisbare Befundänderungen und sind daher nicht für eine frühe Diagnosestellung geeignet.

Nun ist es bei Klappenvitien von großer Bedeutung, eine exakte Bewertung des Schweregrades, des Verlaufs und des Behandlungserfolges zu erhalten, um den weiteren Krankheitsverlauf einschätzen, Modifikationen in der Therapie vornehmen und den rechtzeitigen Zeitpunkt für Maßnahmen wie Klappenersatz bestimmen zu können. Eine

frühe Diagnosestellung ist für Patienten mit Aortenklappenvitien sehr wichtig. Sind erst Symptome wie Angina pectoris, Synkopen oder Belastungsdyspnoe aufgetreten, so beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung ohne Operation nur noch 2-3 Jahre. Patienten mit Aortenstenose können jedoch eventuell trotz hoher Druckgradienten und hohem Stenosegrad lange Zeit beschwerdefrei bleiben. Liegen dagegen Zeichen der Linksherzinsuffizienz vor, so sinkt ohne die entsprechende Therapie die Lebenserwartung auf 1 Jahr [36].

Ein rechtzeitiger Klappenersatz kann die Lebenserwartung erheblich steigern. Deshalb ist bei Patienten mit Aortenvitien die Operationsindikation gegeben, sobald sich die oben genannten Symptome zeigen. Bei beginnender Dekompensation des linken Ventrikels sollten auch Patienten mit asymptomatischer Aortenklappeninsuffizienz operiert werden, um die Gefahr des plötzlichen Herztodes zu verringern. Wann eine Operationsindikation gegeben ist, kann man mittels Echokardiographie zusammen mit dem klinischen Befund, EKG und Röntgen-Thorax bestimmen. Jedoch geben die heute zur Verfügung stehenden Methoden nur Auskunft über die allgemeine Gesamtsituation des Patienten. Sie können jedoch nicht den myokardialen Energiemetabolismus beurteilen.

1.3.1.2 DCM

Bei der Dilatativen Kardiomyopathie (DCM) kommt es, über den oben erklärten Mechanismus der exzentrischen Hypertrophie, terminal zu einer globalen Herzinsuffizienz. Aber schon in den Stadien davor sind Todesfälle durch plötzlichen Herztod nicht selten. Gefährlich ist es vor allem, wenn bereits früh Arrhythmien, wie zum Beispiel Kammertachykardien, auftreten. Zur Überwachung bei Patienten mit DCM ist deshalb das Langzeit-EKG eines der wichtigsten diagnostischen Instrumente. Als weitere nicht-invasive Verfahren zur Diagnose und Einteilung des Schweregrades der DCM werden auch die Echokardiographie und Röntgen-Thorax Aufnahmen eingesetzt. An invasiven diagnostischen Methoden werden vor allem Myokardbiopsien im Rahmen von Herzkatheteruntersuchungen mit Koronarangiographien verwendet. Untersuchungsreihen mit Magnetresonanzbildgebung und ³¹P-MR-Spektroskopie haben ebenfalls signifikante Veränderungen des myokardialen Energiestoffwechsels bei DCM gegenüber gesunden Herzen gezeigt, werden aber bisher noch nicht regelmäßig in der Diagnostik eingesetzt [32,33,42]. Eine ausführliche Erläuterung der metabolischen Vorgänge findet sich im folgenden Kapitel (Kapitel 1.3.2).

Für die Therapie der DCM ist neben kochsalzreicher Diät die Behandlung der Herzinsuffizienz und der Rhythmusstörungen bedeutend. An Medikamenten werden Glykoside, Diuretika, ACE-Hemmer, Vasodilatoren und β -Blocker verwendet. Zusätzlich besteht noch die Möglichkeit der Implantation eines Defibrillators mit biventrikulärer Schrittmacherfunktion oder als Ultima ratio die Herztransplantation.

1.3.2 Metabolische Veränderungen

Bei chronischer Herzinsuffizienz sind Veränderungen im Stoffwechsel der Myokardzellen zu beobachten, die auf einer pathologischen energetischen Situation beruhen [43]. Diese Veränderungen treten schon auf, bevor morphologische Umbauvorgänge zu erkennen sind oder die ersten klinischen Symptome spürbar werden. Die sogenannte „Ischämische Kaskade“ beschreibt den chronologischen Ablauf beim Entstehen einer Herzinsuffizienz. Zu Beginn stehen Veränderungen des Zellstoffwechsels im Vordergrund, die bis zum programmierten Zelltod (Apoptose) führen können [44,45], wobei der Verlust der Myozyten durch Akkumulation von Kollagen im Interstitium ersetzt wird (Fibrosierung). Daraufhin ist eine Einschränkung der diastolischen Füllung aufgrund einer reduzierten diastolischen Entspannung zu beobachten, gefolgt von einer abnormen systolischen Wandbewegung. Schließlich kommt es zu einer Reduktion der globalen Auswurfraction und zu EKG-Veränderungen [46]. Die Funktionsstörungen sind dabei mit Hilfe der üblichen diagnostischen Methoden beurteilbar, wohingegen für die Einschätzung der Stoffwechselfvorgänge bisher noch keine Routineverfahren bestehen. An letzter Stelle der Kaskade stehen die klinischen Symptome, wie Angina Pectoris, Dyspnoe als Leitsymptom, Nykturie, Lungenödem und periphere Ödeme. Oft wird die Herzinsuffizienz erst am letzten Punkt der Kaskade erkannt, nachdem die metabolischen und morphologischen Störungen schon länger bestehen.

Zur Beurteilung der metabolischen Veränderungen werden heutzutage die energiereichen Phosphate Phosphokreatin (PCr) und Adenosintriphosphat (ATP), sowie Phosphomonoester (PME), Phosphodiester (PDE) und anorganisches Phosphat (P_i) verwendet [47-49]. Durch oxydative Phosphorylierung wird unter Verbrauch von Sauerstoff in den Mitochondrien aus Adenosindiphosphat (ADP) mitochondriales ATP synthetisiert. In einer anschließenden, von der mitochondrialen Kreatinkinase katalysierten Reaktion entstehen daraufhin PCr und ADP, Kreatin dient als Substrat und wird mit Hilfe spezifischer Transportmoleküle aus dem Blut in die Zellen geholt. PCr diffundiert nun zu

den Myofibrillen, das heißt, zu dem Ort, an dem ATP als eigentliches Substrat der Myofibrillenkontraktion verbraucht wird. Hier wird in einer Umkehrreaktion ATP aus PCr und ADP gebildet, wobei die myofibrillär gebundene MM-Kreatinkinase als Katalysator dient. Das ebenfalls entstandene Kreatin diffundiert als freies Kreatin zurück in die Mitochondrien [50]. Die Lohmann Gleichung (Gl. 1.1) beschreibt diesen Vorgang:



Gl. 1.1: Lohmann Gleichung: Bildung von ATP aus PCr

PCr fungiert somit in der Zelle als Energiereservoir und als Energietransportmolekül, ATP ist das hauptsächliche Substrat von energieverbrauchenden Prozessen, wobei ATP bei der Synthese gegenüber PCr um den Faktor 100 begünstigt wird. Unter physiologischen Bedingungen erzeugt der menschliche Organismus 40-60 % des ATP mittels oxydativer Metabolisierung von nichtveresterten Fettsäuren und 20-40 % aus Glukose als alternativem Nährstoff, wobei Glukose jedoch bis zu 60 % des ATP-Bedarfs gewährleisten kann. Zusätzlich werden noch andere Substrate wie Laktat und Ketone verwendet, deren Ausnutzung aber aufgrund ihrer niedrigen Plasmakonzentration begrenzt ist. Während myokardialer Ischämie wird die Fettsäure-Oxydation durch akkumulierendes Laktat und H^{+} gehemmt. Vorherrschender Energielieferant ist dann die anaerobe Glykolyse, mit darauffolgendem Anstieg des intrazellulären Laktats, einem Marker für den Grad der Ischämie, das aber nur 10-30 % der benötigten Energie gewährleisten kann, so dass die kontraktile Funktion beeinträchtigt wird. Während myokardialer Hypoxie wird auch dieser Weg gestört; es kommt zu einem Anstieg des P_i als Zeichen für eine zunehmende Azidose des Gewebes begleitend zu einer Abnahme der energiereichen Phosphate.

Bei PME handelt es sich hauptsächlich um Triose- und Hexosephosphate der Glykolyse, Pentosephosphate und um Ausgangsprodukte der Zellmembransynthese. Das Phosphat ist dabei mit einer Esterbindung an einen Molekülrest gebunden.

Zur Bestimmung der einzelnen energiereichen Phosphate existieren verschiedene Meßmethoden [51-53]. PCr und ATP können mit Hilfe der Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) und der Spektrophotometrie ermittelt werden, freies Kreatin mit einem fluorometrischen Assay oder HPLC. Für die genannten Methoden ist jedoch ein invasives Vorgehen zur Materialgewinnung erforderlich. Als

einziges nicht-invasives Verfahren zur Bestimmung von PCr und ATP steht die ^{31}P -MR-Spektroskopie zur Verfügung. Auch freies Kreatin kann nur mittels ^1H -MR-Spektroskopie nicht-invasiv bestimmt werden. Gesamtkreatin wird spektrophotometrisch bestimmt, die verschiedenen Kreatinkinase-Isoenzyme mit Hilfe der Agarosegelelektrophorese. Die ^{31}P -MR-Spektroskopie ist zur Zeit das beste Verfahren um P_i zu ermitteln.

Zur Beurteilung der metabolischen Situation der Myokardzelle bei kardialen Erkrankungen ist vor allem das Verhältnis von PCr/ATP von Interesse. Im Tierversuch zeigte sich keine Änderung in den Konzentrationen der energiereichen Phosphate bei moderater Steigerung der kardialen Arbeitslast. Bei hohen Arbeitslaststeigerungen, vor allem bei vorgeschädigtem Myokard, besteht jedoch eine Korrelation zwischen Arbeitslast und Änderungen der energiereichen Phosphate [5,54,55]. Beim Menschen wurden in verschiedenen Studien ähnliche Beobachtungen gemacht. So bleiben die Verhältnisse der energiereichen Phosphate im gesunden Herzen trotz gesteigerter Arbeitslast unverändert, vorgeschädigtes Myokard reagiert jedoch mit einer Änderung der energiereichen Phosphatkonzentrationen [17,56-59].

Bei Störungen des Energiehaushaltes der Myokardzelle durch ischämische sowie durch nicht-ischämische Herzerkrankungen kann zunächst ein Abfall des PCr beobachtet werden, welcher mit einer Verringerung des üblichen PCr/ATP Verhältnisses einhergeht; erst bei größerer Beeinträchtigung sinkt auch das ATP. So kann ein schwer geschädigtes Herz noch ein hohes PCr/ATP Verhältnis aufweisen, obwohl die Synthese von ATP (vgl. Gl. 1.1) aufgrund der Abnahme des PCr verringert ist, und die Kontraktilität des Myokards durch den nachfolgenden ATP-Mangel eingeschränkt wird. Eine Bestimmung der Konzentrationen von PCr und ATP würde eine solche Situation sichtbar machen. Jedoch ist eine solche Quantifizierung derzeit schwierig durchzuführen, weshalb das Metabolitenverhältnis von PCr/ATP in der Spektroskopie trotz der oben genannten Einschränkungen noch als Marker für die Beurteilung einer Herzinsuffizienz verwendet wird. So korrelierten in mehreren Studien Veränderungen des PCr/ATP Verhältnisses mit dem Schweregrad der Erkrankung, mit funktionellen Parametern, Krankheitsverlauf und Therapieerfolg [11,47-49,60].

PDE ist hauptsächlich in Phospholipiden der Zellmembranen enthalten. Die Bedeutung einer Änderung dieses Parameters ist noch nicht endgültig geklärt. Bei der ^{31}P -MR-Spektroskopie wird ein Anstieg des PDE-Signals als Ausdruck einer Membranschädigung verstanden [49], jedoch wurden bei Patienten mit Klappenvitien z.T. signifikante Reduzierungen des PDE-Signals beobachtet [48], deren Ursache nicht bekannt ist.

1.3.2.1 Aortenklappenvitien

Auch bei Patienten mit Aortenklappenfehlern ist eine Absenkung des PCr/ATP Verhältnisses nachgewiesen [47,48,56]. Betrachtet man Aortenklappenstenose und -insuffizienz getrennt, so fällt eine signifikante Veränderung im Verhältnis der energiereichen Phosphate nur bei Patienten mit Aortenklappenstenosen auf, wobei Verminderungen von PCr/ATP bis 50% beobachtet wurden [11]. Eine Korrelation dieser Abnahme mit dem klinischen Schweregrad besteht ebenfalls. Durch die erhöhte Druckbelastung des linken Ventrikels bei ausgeprägter Hypertrophie kommt es zu einer Abnahme des gesamten Kreatinpools [61]. Das Gleichgewicht der Kreatinkinase-Reaktion wird verschoben, da der erhöhte Wandstress bei Aortenklappenstenose die Konzentration des freien ADP beeinflusst [49,62]. Zudem ist eine erhöhte Respirationsrate der Mitochondrien zu erkennen [43].

1.3.2.2 DCM

Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ab Stadium NYHA III wird ebenfalls eine signifikante Abnahme des PCr/ATP Verhältnisses beobachtet, welches sich nach medikamentöser Therapie wieder erhöht [63,64].

1.4 Physikalische Grundlagen der MR-Tomographie (unter Bezug auf die Literaturstellen 1, 65, 66)

1.4.1 Atomaufbau

Jedes chemische Atom besteht aus positiv geladenen Protonen und negativ geladenen Elektronen. Zusätzlich können noch unterschiedlich viele Neutronen ohne elektrische Ladung vorhanden sein. Protonen und Neutronen bilden den Kern des Atoms. Atome eines Elements kommen in unterschiedlichen Isotopen vor, wobei jeweils die Anzahl der Protonen und Neutronen (Massenzahl) verschieden ist. Moleküle wiederum sind aus mehreren unterschiedlichen Atomen zusammengesetzt.

1.4.2 Kernmagnetisierung, Präzession, Relaxation

Viele Atomkerne besitzen ein eigenes Drehmoment ρ , Spin genannt, und damit ein magnetisches Moment $\mu = \gamma \cdot \rho$, wobei γ das gyromagnetische Verhältnis bezeichnet, eine

für die einzelnen Kerne charakteristische Konstante. Voraussetzung für die nukleare Magnetresonanz ist $\gamma \neq 0$. Eine statische magnetische Induktion \mathbf{B}_0 führt zur Ausrichtung der Spins parallel beziehungsweise antiparallel entsprechend \mathbf{B}_0 , wodurch eine Kernmagnetisierung \mathbf{M} erzeugt wird:

$$d\mathbf{M}/dt = \gamma \mathbf{M} \wedge \mathbf{B}_0 ; \quad (\wedge \text{ bedeutet Vektorprodukt})$$

Gl. 1.2: Kernmagnetisierung

Diese Ausrichtung erfolgt durch eine Präzessionsbewegung der Spins um die Richtung des äußeren Magnetfeldes. Die **Präzession** kann modellhaft mit der Drehbewegung eines sich um eine senkrechte z-Achse drehenden Kreisels veranschaulicht werden. Die Frequenz dieser Rotationsbewegung wird **Lamorfrequenz** ω_0 genannt. Sie ist zum einen abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes, zum anderen vom gyromagnetischen Verhältnis. In folgender Gleichung (Gl. 1.3) ist der Zusammenhang von Lamorfrequenz, gyromagnetischem Verhältnis und äußerem Magnetfeld beschrieben.

$$\omega_0 = \gamma \cdot \mathbf{B}_0$$

Gl. 1.3: Lamorfrequenz

Die Tabelle 1.2 zeigt die Lamorfrequenzen ω und gyromagnetischen Verhältnisse γ einiger Kerne bei einem Magnetfeld von 1,5 T:

Atomkern	Lamorfrequenz ω (in 10^6 Hz bei 1,5 T)	gyromagnetisches Verhältnis γ (in 10^6 Hz/T)	Häufigkeit (in %)
^1H	63,86	42,57	99,99
^{13}C	16,05	10,70	1,11
^{23}Na	16,89	11,26	100
^{31}P	25,85	17,23	100
^{39}K	2,98	1,98	93,26

Tab. 1.2: Lamorfrequenzen ω und gyromagnetische Verhältnisse γ ausgesuchter Elemente bei 1,5 T

Die Einwirkung eines hochfrequenten Impulses der entsprechenden Frequenz auf einen Kern führt zu einer Änderung der Orientierung von \mathbf{M} um einen bestimmten Winkel in Richtung einer waagrechten y-Achse, den **Flipwinkel** α . Nach Wegfall des Hochfrequenzimpulses richten sich die Spins allmählich wieder entsprechend des Magnetfeldes B_0 aus; im räumlichen Modell also entlang der z-Achse. Die Rückkehr der präzedierenden Spins zum Gleichgewichtszustand wird als **Relaxation** bezeichnet. Hierbei unterscheidet man zwei Arten der Relaxation. Die longitudinale Rückkehr der Spinausrichtung, **T₁-Relaxation**, entlang der z-Achse wird durch Interaktionen zwischen Spin und umgebendem „Gitter“ bestimmt und deshalb auch **Spin-Gitter-Relaxation** genannt. Die transversale Relaxation, **T₂-Relaxation**, beschreibt den Zerfall der Magnetisierung in der x,y-Ebene aufgrund von Interaktionen zwischen den einzelnen Kernspins. Sie wird auch **Spin-Spin-Relaxation** genannt.

1.4.3 Chemische Verschiebung

Die Lamor-, oder auch Resonanzfrequenz, eines Kernes wird zudem durch seine chemische Umgebung beeinflusst. Die den Kern umgebende Elektronenwolke erzeugt einen elektrischen Kreisstrom, der das angelegte magnetische Feld B_0 lokal mit der **Abschirmungskonstante** σ um den Faktor $(1-\sigma)$ abschwächt. Dadurch ergeben sich je nach elektronischer Umgebung des Protons unterschiedliche Lamorfrequenzen.

$$\omega = \gamma(1-\sigma) \mathbf{B}_0 / 2\pi$$

Gl. 1.4: Lamorfrequenz in Abhängigkeit von der chemischen Umgebung des Kerns

Diese Veränderung der Lamorfrequenz wird „**chemical shift**“ (chemische Verschiebung) genannt und in ppm („parts per million“) ausgedrückt.

1.4.4 Spin-Spin Kopplung

Zwischen den einzelnen Kernspins eines Moleküls kommt es zu indirekten Wechselwirkungen. Dabei führen unterschiedliche Spin-Konfigurationen der einzelnen Kerne, parallel oder antiparallel, über die Spins der Bindungselektronen zu Verschiebungen der Lamorfrequenz des entsprechenden Kernspins. Finden diese Wechselwirkungen zwischen Kernen derselben Sorte statt, so spricht man von homonuklearer, bei Kernen verschiedener Elemente von heteronuklearer **Spin-Spin-Kopplung**. Die Kopplungskonstante J ist dabei unabhängig von der magnetischen Feldstärke B_0 . Abhängig von der Anzahl der gekoppelten Kerne kommt es zur Ausbildung von Dupletts (1 gekoppelter Kern, 2 Konfigurationen möglich: \uparrow oder \downarrow), Triplets (2 gekoppelte Kerne, 3 Konfigurationen möglich: $\uparrow\uparrow$, $\uparrow\downarrow$, $\downarrow\downarrow$), und entsprechend weiterer Multipletts, die in einer Aufspaltung der Resonanzlinien eines Spektrums sichtbar wird. Als Beispiel sei das ATP-Molekül mit den 3 Phosphoratomen P_α - P_β - P_γ genannt. Hier sieht man im Spektrum aufgrund der Spin-Spin Kopplung zwei Dupletts, α ATP und γ ATP und ein Triplett, β ATP.

1.4.5 T_2^* - Relaxation und Shim

In der Praxis führen Inhomogenitäten im Magnetfeld zu einem beschleunigten Kohärenzverlust, das heißt zu einem beschleunigten Abbau der Quermagnetisierung, und damit zu einer effektiv verkürzten transversalen Relaxationszeit T_2^* . T_2^* ist abhängig von T_2 und proportional zum Ausmaß der Magnetfeldinhomogenität.

Da die chemische Verschiebung nur sehr klein ist, ist zur Beobachtung dieser eine hinreichende Feldhomogenität notwendig. Bestimmte Korrekturspulen, sogenannte

„Shims“, können die Homogenität des Magnetfeldes und damit die spektrale Auflösung erhöhen.

1.4.6 Fouriertransformation

Ein Hochfrequenzimpuls geeigneter Länge kippt die Kernmagnetisierung M in eine auf B_0 senkrecht stehende Fläche. M präzediert nun mit seiner Eigenfrequenz um das magnetische Feld B_0 und induziert damit entsprechend dem Induktionsgesetz ein elektrisches Signal der gleichen Frequenz, das in einer Empfängerspule gemessen werden kann. Es handelt sich um Signale freier Präzession, oder FID-Signale (free induction decay), die sich im Allgemeinen als Überlagerung von abklingenden Sinuskurven darstellen und insgesamt als „Interferogramm“ bezeichnet werden. Mit Hilfe der Fouriertransformation (FT) läßt sich ausgehend vom Interferogramm, das heißt einer Funktion der Zeit, das klassische Spektrum, also eine Funktion der Frequenz, rekonstruieren. Die Fläche unter den einzelnen Peaks eines Spektrums ist proportional zur Anzahl der angeregten Kerne der speziellen Larmorfrequenz.

1.4.7 Lokalisationsmethoden

Um eine sinnvolle Information aus den gemessenen Daten zu erhalten ist eine räumliche Zuordnung des Signals notwendig. Dies ist in einem absolut homogenen Magnetfeld nicht möglich; deshalb wird das Hauptmagnetfeld durch sogenannte Gradientenspulen gezielt verändert. Dadurch ändert sich auch die Larmorfrequenz der Kernspins je nach Schicht, so dass nun eine räumliche Zuordnung des Signals möglich wird. Allgemein unterscheidet man zwischen Einzelvolumen- und Mehrvolumentechniken.

Bei den Einzelvolumentechniken wird das Signal nur aus einem einzigen Volumenelement (Voxel) erhalten. Ein großer Vorteil besteht im geringen zeitlichen und technischen Aufwand, jedoch wird die Lage des Voxels zu Beginn der Messung festgelegt; eine nachträgliche Verschiebung ist nicht mehr möglich. Zu den Einzelvolumentechniken zählen unter anderem DRESS (Depth Resolved Surface Spectroscopy, Kimmich 1987), ISIS (Image Selected In-Vivo Spectroscopy, Ordidge 1986), STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode, Frahm 1987) und PRESS (Point Resolved Spectroscopy, Gordon 1984). Bei den Mehrvolumentechniken werden mittels Gradientenselektionsverfahren mehrere Volumenelemente auf einmal aufgenommen. Dadurch wird es möglich das Voxel nach Abschluss der Messung zu verschieben und somit Spektren aus verschiedenen Bereichen

zu erhalten. Das in der MR-Spektroskopie übliche Verfahren ist CSI (Chemical Shift Imaging, Brown 1982). Zur örtlichen Auflösung des Signals werden Feldgradienten zwischen Anregung und Datenaufnahme angelegt, die zu einer lokalisierten Phasenveränderung führen. Die Anzahl der Phasenkodierrichtungen hängen davon ab, ob man 1D, 2D, oder 3D CSI durchführen will. Zur Rekonstruktion des Signals wird für jede Phasenkodierung eine Fouriertransformation durchgeführt. Im Vergleich zu den Einzelvolumentechniken benötigt das CSI eine höhere Homogenität des Magnetfeldes. Durch mehrmalige Aufnahme der Datenmatrix mit anschließender Mittelung der jeweiligen Werte kann das Signal zu Rausch Verhältnis (SNR, signal to noise ratio) erhöht werden. Dies bedeutet aber durch die Vielzahl von Einzelmessungen eine verlängerte Messzeit im Vergleich zu den Einzelvolumentechniken. Zudem wird aufgrund des hohen Datenaufkommens eine entsprechend ausgereifte Hard- und Software für die Nachbearbeitung benötigt.

Alle genannten konventionellen Lokalisationsverfahren selektieren mit Hilfe von rechteckigen Voxeln, ohne sich an den anatomischen Grenzen zu orientieren. Dadurch kommt es durch den sogenannten **Partialvolumeneffekt** zur Kontamination des eigentlichen Volumens durch Signalanteile aus angrenzenden Volumen mit anderen Geweben, die noch im selektierten Voxel liegen. Zusätzlich tritt eine Kontamination mit Signalanteilen aus den angrenzenden Voxeln auf.

1.4.8 ³¹P-MR-Spektroskopie des Herzen

Für die kardiale ³¹P-MR-Spektroskopie sind die energiereichen Phosphate PCr und ATP, anorganisches Phosphat P_i, PDE und PME interessant. In einem Phosphorspektrum lassen sich demnach 11 Peaks unterscheiden (siehe Abbildung 1.1).

Referenzpeak ist Peak 4 (PCr) mit dem x-Koordinatenwert 0 ppm. Peak 1 (PME) liegt in vivo bei 6,1 - 7,5 ppm. Peak 2 stellt teilweise P_i dar und liegt in vivo bei 4,5 - 5,3 ppm. Die chemische Verschiebung von P_i lässt Rückschlüsse auf den pH-Wert zu [6,8]. Zusätzlich strahlt in die Peaks 1 und 2 noch das 2,3-Diphosphoglycerid (2,3-DPG) - Signal ein. Die Resonanzfrequenz des breiten, aus einer Multiplettstruktur bestehenden Signals von 2,3-DPG liegt in vivo bei 6,7 ppm und 5,6 ppm und somit in unmittelbarer Nähe des PME- und P_i-Peaks, die eine klare Unterscheidung der Resonanzlinien erschwert. 2,3-DPG liegt in großen Mengen in Erythrozyten vor. Die Höhe der Amplituden der Peaks 1 und 2 lässt deshalb auf den Grad der Blutkontamination schließen und kann in verschiedenen

Korrekturformeln berücksichtigt werden. Zur Vereinfachung wird in dieser Arbeit jedoch Peak 1 als PME- und Peak 2 als P_i -Signal bezeichnet. Peak 3 bezeichnet die Phosphodiester (PDE)-Signale. Die Peaks 5 bis 11 stehen für die unterschiedlichen Resonanzlinien der drei Phosphoratome des ATP. Aufgrund der Spin-Spin-Kopplung besitzt die γ -Phosphatgruppe zwei Peaks, 5 und 6, mit Resonanzlinien zwischen -2 bis -4 ppm. Auch die α -Phosphatgruppe wird in ein Duplett aufgespalten und als Peak 7 und Peak 8 bei $-7,5$ bis $-8,3$ ppm sichtbar. Die β -Phosphatgruppe stellt sich als Tripplett in den Peaks 9, 10, 11 bei -16 ppm dar. Während die einzelnen Peaks bei α - und γ -ATP im Verhältnis 1:1 zueinander stehen, beträgt dieses Verhältnis bei β -ATP 1:2:1.

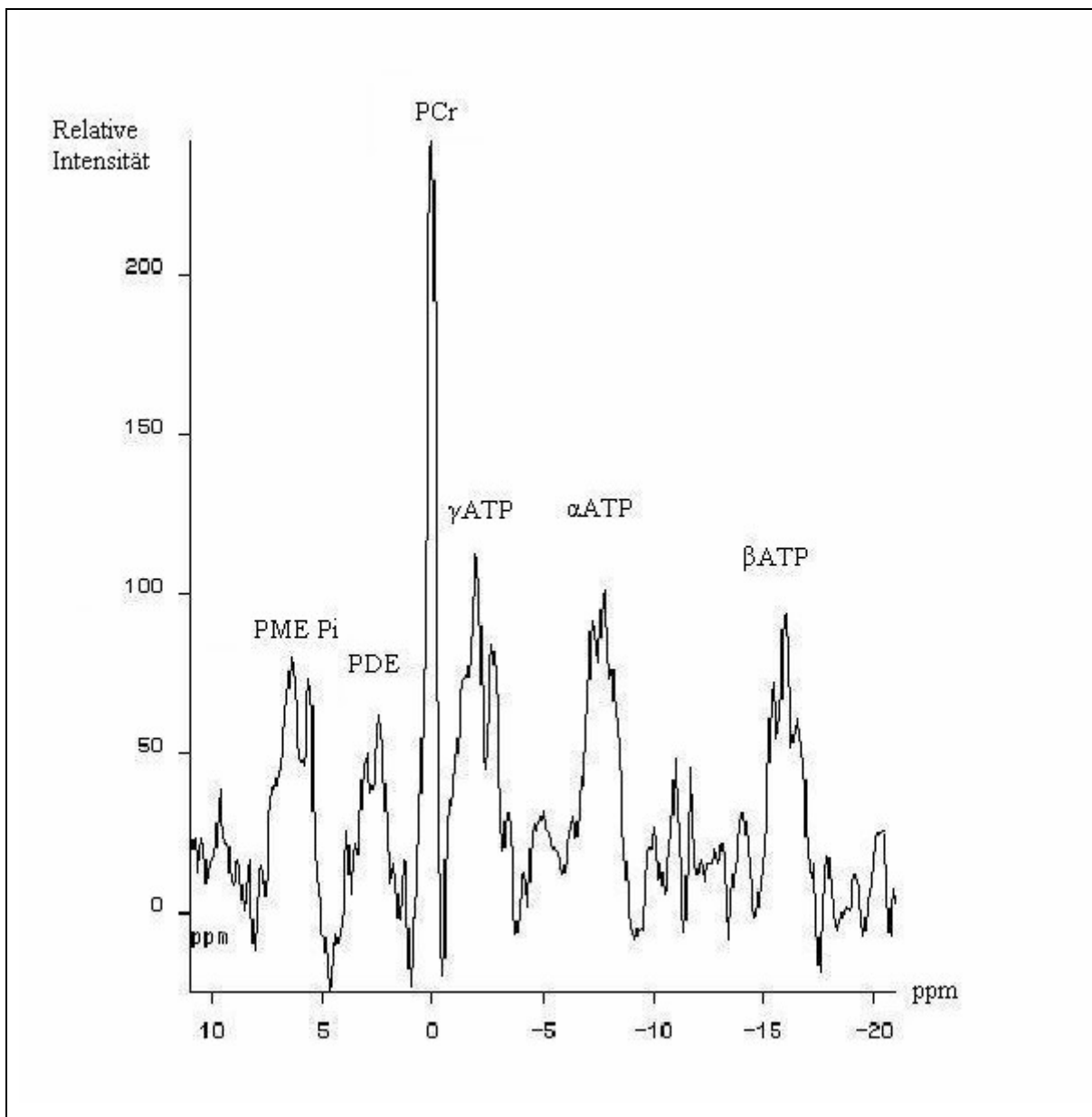


Abb. 1.1: ^{31}P -MR-Spektrum eines gesunden Herzens

Da ^{31}P im Körper im Vergleich zu ^1H nur sehr selten vorkommt, besitzt es bei der Erfassung mittels MR-Spektroskopie auch nur eine relative Empfindlichkeit von 0,06 im Vergleich zu ^1H . Dadurch wird die Qualität des Signals durch ein entsprechend geringes SNR und eine damit limitierte räumliche Auflösung entscheidend beeinträchtigt. Mit Hilfe der Nuklearen Overhauser Verstärkung (NOE) kann ein verbesserter Empfang des ^{31}P -Signals erreicht werden. Dabei erfolgt eine Übertragung der Magnetisierung von ^1H auf ^{31}P , indem innerhalb von Sekunden ^1H zunächst gesättigt und nachfolgend dipolar relaxiert wird. Die Signalverstärkung liegt in vivo bei circa 50 % und ist für PCr und ATP unterschiedlich stark, wodurch eine Korrektur des Signals notwendig wird [67].

1.5 Zielsetzung

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist die ^{31}P -MR-Spektroskopie als nicht-invasives Instrument in der Beurteilung von Herzerkrankungen zu untersuchen. Besondere Beachtung soll dabei die quantitative Beurteilung des myokardialen Energiemetabolismus in Kombination mit der Signaldarstellung aus den anatomischen Strukturen angepassten Voxeln finden. Dabei kann die Kontamination des Spektrums durch Signal aus angrenzendem Gewebe verringert und somit die Aussagekraft der Spektroskopie erhöht werden.

So könnte die ^{31}P -MR-Spektroskopie nicht nur eine Alternative zu den bisher gebräuchlichen diagnostischen Verfahren bieten, sondern auch als Methode zur Aufklärung pathophysiologischer Veränderungen bei den verschiedenen Herzerkrankungen und als Verfahren zur Erfolgskontrolle unterschiedlicher Therapiemaßnahmen dienen.

Dazu wurden im einzelnen folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Veränderungen des myokardialen Energiestoffwechsels und Herausstellung der metabolischen Unterschiede von dilatativer versus hypertropher Herzerkrankung
2. Auswirkung unterschiedlicher Therapiemaßnahmen - körperliches Training und medikamentöse Therapie mit β -Blocker - auf den myokardialen Energiestoffwechsel bei dilatativer Kardiomyopathie
3. Veränderungen des myokardialen Energiestoffwechsels nach Aortenklappenersatz bei hypertropher Kardiomyopathie aufgrund von Aortenklappenventilen

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungsgeräte

2.1.1 MR-Tomographie-Gerät

Alle Patienten wurden an einem Magnetom VISION (Siemens Medizintechnik, Erlangen) untersucht. Dabei handelt es sich um einen Ganzkörpertomographen mit 1,5 T Feldstärke und Breitbandverstärker. Damit waren sowohl Protonen- als auch Phosphoruntersuchungen möglich. Das Betriebssystem und die Benutzersoftware basierten auf SunOS 4.1.4 und waren auf einer Ultra-SPARC, einem UNIX Computersystem, installiert.

2.1.2 Spulen

Die ^{31}P -MR-Spektroskopiespule besteht aus einer doppeltresonanten, quadratischen Spule mit einer Kantenlänge von 28 cm als äußere Spule. Die äußere Spule ist sowohl für den Sendebetrieb für Protonen und Phosphor ausgelegt, als auch für den Empfang eines Protonensignals. Ein inneres Schmetterlings-Spulenpaar mit einer Kantenlänge von 12-14 cm empfängt im Quadraturmodus Phosphorsignale. Damit ist im Idealfall eine Steigerung des SNR um den Faktor $\sqrt{2}$ möglich. Als Lokalisationshilfe wurde in den Spulendeckel ein Gitter aus silikongefüllten Schläuchen eingebracht. Damit konnte nach Aufnahme transversaler und sagitaler Schichten zum einen der Abstand zwischen Patientenherz und Spule bestimmt und zum anderen die Position des Patienten bezüglich der Spule durch Verrutschen optimiert werden. Die Bilder für die Lokalisation wurden mittels der im Gerät integrierten Spule erfasst, da der Ganzkörperresonator mit der oben beschriebenen Spule nicht betrieben werden konnte. Als externe Referenz wurde bei jeder Untersuchung ein Röhrchen mit 20 ml 3,4 M Phenylphosphorsäure (PPA) mitgemessen. Die chemische Verschiebung dieser Referenzlösung lag bei +20 ppm gegenüber PCr, womit eine Interferenz mit den uns interessierenden Signalamplituden PME, P_i , PDE, PCr und ATP nicht in Betracht kam.

Für die Untersuchung der MR-Bildgebung wurde eine body-array Spule bestehend aus 4 Elementen verwendet.

2.1.3 Vorbereitungen

Vor den Messungen wurde jedem Patienten ein 3-Punkt-EKG mit Ableitung am Rücken angelegt. Damit war eine herzsschlaggetriggerte Aufnahme möglich. Die Patienten legten sich in standardisierter Bauchlage mit den Armen am Rumpf anliegend auf den Untersuchungstisch, so dass atmungsbedingte Thoraxbewegungen minimiert werden konnten. Die verwendete Oberflächenspule lag, entsprechend der Lage des Herzens im Körper, etwas nach links verschoben unter dem Patienten.

2.2 Datenakquisition

Eine Untersuchung dauerte durchschnittlich 90 Minuten, wobei in Abhängigkeit von der Herzfrequenz des Patienten die spektroskopische Datenaufnahme etwa 60 Minuten und eine anschließende MR-Bildgebung etwa 30 Minuten benötigte.

2.2.1 Spektroskopie

Zur Positionsüberprüfung wurden zunächst Übersichtsbilder (Scout) angefertigt, mit Hilfe derer eine eventuell nötige Lageoptimierung des Patienten möglich war. Mittels eines phasensensitiven MAP-shim Programms wurde das B_0 -Feld in der Regel automatisch homogenisiert. Es folgte eine Aufnahme von Transversalschnitten des Herzens, die als Ausgangspunkt für den Zwei-Kammer-Blick dienten. Darauf wiederum wurde längs der Herzachse der Vier-Kammer-Blick geplant. Auf diesem wurde parallel zur Klappenebene die kurze Herzachse in doppelter Angulation aufgenommen.

Um die gesamte Empfindlichkeit der Spule abzudecken und das komplette linke Herz mit umgebendem Strukturen von der Brustwand bis prävertebral zu erfassen, wurden bei der kurzen Herzachse durchschnittlich 40 Bilder, bei den vertikalen langen Herzachsen jeweils 20 Bilder benötigt. Die Schichtdicke betrug dabei 8 mm ohne Schichtzwischenräume. Bei der kurzen Herzachse wurden 2 Akquisitionen, bei den langen Herzachsen jeweils 1 Akquisition durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Flipwinkelbestimmung im Referenzröhrchen mittels 10 unterschiedlich starker ^{31}P -Pulsen mit einer Anregungsfrequenz dicht an der Frequenz von PPA. In der Nachbearbeitung konnte damit der Flipwinkel an jedem beliebigen Punkt im Empfindlichkeitsbereich, der sogenannten B_1 -Karte, der Spule bestimmt werden. Nachfolgend wurde der 3D-CSI Datensatz mit

16x16x8 Phasenkodierschritten, 512 Datenpunkten, einem Field of View (FOV) von 400x400x320 und intermittierend 3 NOE Pulsen aufgenommen. EKG-getriggert begann jede einzelne Messung mit Beginn der R-Zacke. 400 msec nach der R-Zacke, in der Diastole, erfolgte die Anregung durch den ^{31}P -Hochfrequenzpuls. Abschließend wurde noch eine zweite Flipwinkelstudie aufgenommen.

2.2.2 MR-Bildgebung

Nach der spektroskopischen Messung erfolgte eine cine-MR-Bildgebung der kurzen und langen Herzachse. Hier wurde eine EKG-getriggerte cine-FLASH-2D-Sequenz mit einer Schichtdicke von 8mm ohne Schichtzwischenraum verwendet. Abhängig von der Pulsfrequenz der Patienten variierte die Anzahl der benötigten Herzphasen von 7 bis 10. Zur Myokardfunktionsanalyse konnten die Bildgebungsdaten mittels ARGUS-Software Version VB31 nachbearbeitet werden. Dabei wurden als Parameter für die globale linksventrikuläre Funktion u.a. das endsystolische und das enddiastolische Volumen (ESV/EDV), die Ejektionsfraktion (EF), das Schlagvolumen (SV) und die linksventrikuläre Masse (LM) verwendet. Die Ergebnisse der Bildgebung wurden freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Siegfried Hofman und Thorsten Johnson (Aortenklappenvitien) sowie von Claudia Lipke und Kerstin Bärle (DCM).

2.3 Auswerteverfahren

2.3.1 Allgemein

Die Berechnung der Signalamplituden aus MR-Spektren ist auf zwei Arten möglich. Zum einen kann die Anpassung in der Frequenzdomäne erfolgen. Hier bleibt dem Benutzer mehr Freiraum zur manuellen Korrektur des Fittes, da er das rekonstruierte Spektrum vor sich sieht. Dies kann aber zu einer subjektiven Beeinflussung des Ergebnisses führen. Auf dieser Grundlage basierende Programme berücksichtigen jedoch nicht die Verzögerungszeit zwischen Anregungspuls und Aufnahme des FID, die zu einer Basislinienverbiegung nach der FT des Signals führt. Die entsprechende Korrektur erfolgt dann durch Subtraktion eines Polymers vom Spektrum. Zum anderen gibt es Programme, die in der Zeitdomäne, also vor der spektralen FT, fitten. Dabei wird das Problem der verbogenen Basislinie umgangen, da hier der Zeitnullpunkt korrekt gesetzt werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Nachbearbeitungsprogramme AMARES (*advanced method for accurate, robust, and efficient spectral fitting*) [68] aus dem Softwarepaket MRUI (*Magnetic Resonance User Interface*) und SLOOP (*Spatial Localization with Optimal Pointspread Function*) [69-71] für die Auswertung der gesammelten Daten verwendet.

2.3.2 Relative Quantifizierung - AMARES

Bei dem „konservativen“ Verfahren zur Datenauswertung mit Hilfe von AMARES werden nur relative Werte durch Bestimmung der Metabolitenverhältnisse (ratios) ermittelt. Eine Berechnung der absoluten Metabolitenkonzentrationen kann dabei nicht erfolgen. Das Signal stammt aus einem vor den Berechnungen festgelegten Voxel mit einem Volumen von 25 ml. Bis auf wenige Ausnahmen werden dabei als standardisierte Voxel-Position der apikal-anteriore Septumsabschnitt verwendet, da sich hier das beste SNR-Ergebnis zeigt [64]. Um die exakte Lage des Voxels im Raum festlegen zu können, dient ein Gitter über drei Protonenbildern des Herzens in drei Ebenen (Kurzachse, 2-Kammer-Blick, 4-Kammer-Blick) als Positionierungshilfe (siehe Abbildung 2.1 a-c). Eine Feinanpassung entsprechend der anatomischen Gegebenheiten erfolgt über den sogenannten grid-shift.

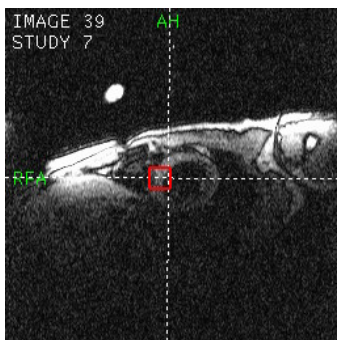


Abb. 2.1 a:
kurze Herzachse

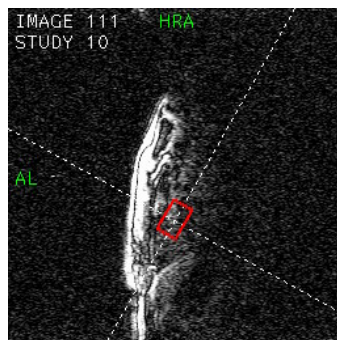


Abb. 2.1.b:
Zweikammerblick

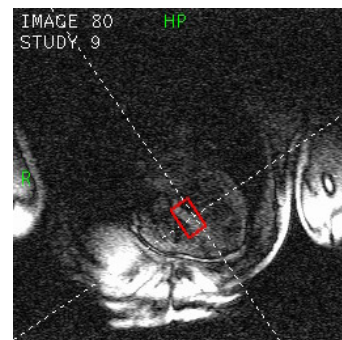


Abb. 2.1.c :
Vierkammerblick

Abb. 2.1 a-c: Voxelpositionierung bei AMARES in den drei Ebenen

Nach der Voxelbestimmung erfolgt die Auflösung der örtlichen Kodierung durch die dreidimensionale FT. Das Auswerteprogramm AMARES [68] arbeitet in der Zeitdomäne. Vor Beginn der Auswertung werden vom Auswerter Informationen über die Position,

Linienbreite, Multiplettaufspaltung, etc. der einzelnen Peaks als standardisiertes Vorwissen (prior knowledge) eingegeben. Die Fitalgorithmen werden anschließend in der Zeitdomäne durchgeführt.

2.3.3 Absolute Quantifizierung - SLOOP

Mit Hilfe des Auswerteprogramms SLOOP [69-71] ist eine Bestimmung der Metabolitenkonzentrationen im Myokard möglich. Zur Vorbereitung erfolgt jeweils die Segmentation der Patientendaten. Dabei werden die zu interessierenden Volumina (VOI) festgelegt, indem vom Benutzer anhand von Protonenbildern der kurzen Herzachse die anatomischen Konturen nachgezeichnet werden. Ein Beispiel für die Segmentation einer Schicht zeigt Abbildung 2.2 a-c:

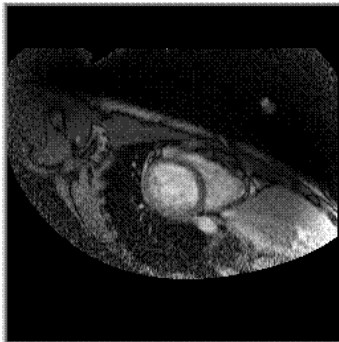


Abb. 2.2 a:
unsegmentierte Schicht

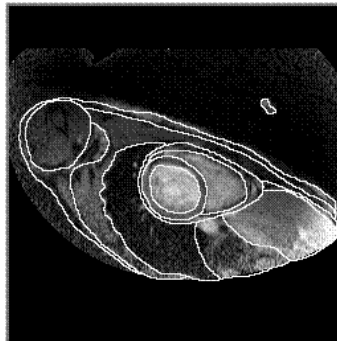


Abb. 2.2 b:
segmentierte Schicht

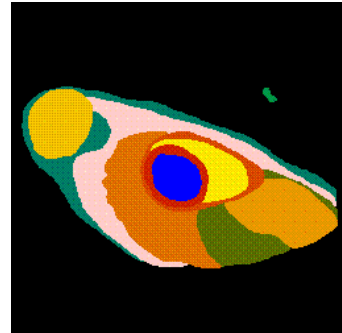


Abb. 2.2 c:
Information für SLOOP

Abb. 2.2 a-c: Segmentation zur Vorbereitung für SLOOP

Folgende zwölf Kompartimente werden bestimmt: Myokard des linken Ventrikels, Blut im linkem beziehungsweise rechtem Ventrikel, Ausflusstrakt und große pulmonale Gefäße, perikardiales Fett, Rippen/Brustmuskulatur, Haut/Fettgewebe, Schulter-/Armmuskulatur, Leber, Lunge, Bauchorgane und das Referenzröhrchen. Mit der räumlichen Information dieser Kompartimente als Vorwissen kann SLOOP die entsprechenden Spektren rekonstruieren. Dabei dient die lokale Antwortfunktion (SRF, spatial response function) [72] als Instrument für die Zuordnung eines gemessenen Signals zu einer selektierte Region. Die Flipwinkel in den einzelnen Kompartimenten werden aus den zuvor durchgeführten Flipwinkelmessungen und dem Vorwissen aus der B_1 -Karte berechnet. Das

lokalisierte FID aus dem Myokard des linken Ventrikels wird jeweils für PCr, γ ATP und β ATP mit Hilfe von AMARES automatisch ausgewertet. Die Absolutkonzentrationen von PCr und ATP werden unter Verwendung des Signals aus der Referenzlösung, das Auskunft über den Zusammenhang zwischen Signalintensität und Konzentration gibt, berechnet.

2.4 Korrekturen

Um die erhaltenen Metabolitenverhältnisse untereinander und mit anderen Studien vergleichbar zu machen, wurden die erhaltenen Ergebnisse mit drei Korrekturen in nachstehender Reihenfolge versehen.

2.4.1 Nukleare Overhauser Verstärkung (NOE) - Korrektur

Bei allen Spektren wurde eine NOE-Akquisition durchgeführt. Da dabei die Signale von ATP und PCr in unterschiedlichem Maß verstärkt werden, mussten die Ergebnisse der beiden Auswerteverfahren nachträglich korrigiert werden, um ein korrektes PCr/ATP Verhältnis zu erhalten. Die Korrektur der gemessenen Integrale der einzelnen Metabolitenpeaks erfolgte unter Anwendung der Gleichung (Gl. 2.1):

$$\int \text{Metabolit - Peak}_{\text{korrigiert}} = \int \text{Metabolit - Peak}_{\text{unkorrigiert}} / \text{Verstärkungsfaktor}_{\text{Metabolit}}$$

Gl. 2.1: NOE-Korrektur

Der dabei angewandte Verstärkungsfaktor wurde in einer früheren Versuchsreihe für jeden Metaboliten bestimmt [64].

2.4.2 Blutkorrektur

Aufgrund der Quaderform des Voxels und dessen relativ großen Volumens kommt es bei dem Auswerteverfahren AMARES zu einer Kontamination des Signals durch intraventrikuläres Blut. Dies führt zu einer Verfälschung des PCr/ATP Verhältnisses, da in den Blutzellen ATP, aber kein PCr enthalten ist. Als Parameter für die Höhe der Blutkontamination dient das 2,3-DPG-Signal. Da in den Spektren kein 2,3-DPG-Peak

gefittet wurde, diente folgende Gleichung (Gl. 2.2) zur Ermittlung des 2,3-DPG Peak Integrals:

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

Gl. 2.2: Ermittlung des 2,3-DPG Integrals

Mit folgenden Gleichungen wurde dann die Blutkontamination jedes Spektrums korrigiert für das gesamte ATP-Signal (Gl. 2.3) und für die einzelnen ATP Multipletstrukturen (Gl. 2.4):

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

Gl. 2.3: Blutkorrektur von ATP gesamt

$$x\text{ATP}_{\text{korrigiert}} = x\text{ATP}_{\text{Spektrum}} - (2,3 \text{ DPG}_{\text{Spektrum}} / 3)$$

Gl. 2.4: Blutkorrektur eines einzelnen Phosphormultipletts

Da bei SLOOP keine Voxel verwendet, sondern das Signal aus anatomischen Strukturen angepassten Kompartimenten gewonnen wurde, war die Signalkontamination so gering, dass eine Blutkorrektur nicht nötig wurde.

2.4.3 Sättigungskorrektur

In einem unvollständig relaxierten System kommt es zu Sättigungsphänomenen, da hier bei einer erneuten Anregung nur ein Teil der ursprünglichen Magnetisierung wieder zur Erzeugung von Transversalmagnetisierung zur Verfügung steht. Bei einer Datenmatrix von 16x16x8 (2048), wie sie bei uns verwendet wurde, würde das Abwarten der vollständigen Relaxierung vor erneuter Anwendung eine lange und für Patienten nicht annehmbare Messzeit bedingen (circa 3,5 Stunden). Deshalb wurde nach Berechnung der Metabolitenpeakintegrale eine Sättigungskorrektur in Abhängigkeit der T₁-Relaxation der verschiedenen Metabolite durchgeführt, mit der die theoretischen Werte der einzelnen Metabolite bei Anregung unter vollständiger Relaxation berechnet werden kann. Dafür

mussten der mittlere Flipwinkel im Kompartiment/Voxel, die mittlere Repetitionszeit TR_{av} und die T_1 -Relaxationszeit der einzelnen Metabolite bekannt sein. Die mittlere Repetitionszeit wurde mit folgender Gleichung (Gl. 2.5) berechnet:

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

T_{Rav} = Aufnahmedauer des CSI Datensatzes

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

Gl. 2.5: Berechnung der mittleren Repetitionszeit

Die Sättigungskorrektur erfolgte unter Anwendung folgender Gleichung (Gl. 2.6):

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

M_{sk} = sättigungskorrigierter Metabolitenwert

M = unkorrigierter Metabolitenwert

α = mittlerer Flipwinkel

TR_{mitt} = mittlere T_R des CSI Experiments

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

Gl. 2.6: Sättigungskorrektur des Metabolitenpeakintegrals

In den meisten Fällen konnte der Flipwinkel mittels SLOOP exakt bestimmt werden. Bei älteren Untersuchungen stand die Flipwinkelablesung des Flipwinkelphantoms zum Teil nicht zur Verfügung, so dass hier ein experimentell bestimmter Flipwinkel von 28 Grad verwendet wurde.

2.5 Patientengruppen

Die vorgenommenen Studien wurden von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt. Die Patienten nahmen freiwillig an den Studien teil, ein Widerruf der Teilnahme war ihnen jederzeit möglich. Die Patienten wurden vor jeder Untersuchung über eventuelle Risiken aufgeklärt, eine schriftliche Einverständniserklärung lag in jedem Fall vor.

Für alle Studien bestanden allgemeine Ausschlusskriterien:

- implantierte elektronische Geräte (Herzschrittmacher, Medikamentenpumpe)
- ferromagnetisches Material im Körper (Nahtklammern, Metallsplitter)
- klinisch instabiler Zustand
- Platzangst
- Schwangerschaft

Vor Beginn wurde eine ausführliche körperliche Untersuchung mit Erhebung der klinischen Anamnese durchgeführt. Zum Ausschluss einer ischämischen Herzerkrankung wurden bei allen Patienten ein EKG und ein Langzeit-EKG sowie eine Echokardiographie und eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Einteilung des Schweregrades der Erkrankung nach der NYHA-Klassifikation.

2.5.1 DCM

2.5.1.1 β -Blocker-Therapie bei DCM

STEP ist die Abkürzung für „MR Spectroscopy, MR Tomography, Ergometry, Elektro-Physiology, Hormones during chronic bisoprolol therapy in heart failure patients“. In dieser Studie sollte der Einfluss der Gabe des β -Blockers Bisoprolol (Concor) auf den myokardialen Stoffwechsel von Patienten mit DCM untersucht werden. Dazu wurden die Patienten randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Patienten der einen Gruppe bekamen nach der ersten Untersuchung regelmäßig Concor, die Patienten der anderen Gruppe ein Placebo. Die Medikation wurde wöchentlich in 1,25 mg - beziehungsweise nach vier Wochen in 2,5 mg - Schritten auf die endgültige Dosis von 10 mg Concor/Placebo gesteigert.

Es lag eine Doppelblindstudie vor. Es waren bei jedem Patienten zwei Folgeuntersuchungen mittels ^{31}P -MR-Spektroskopie zur Beurteilung des myokardialen Energiestoffwechsels im Abstand von jeweils sechs Monaten geplant. Zusätzlich erfolgte

eine MR-Bildgebung Untersuchung zur Bestimmung der linksventrikulären Funktionsparameter und eine Beurteilung der Lebensqualität mittels Fragebogen („Minnesota Living with Heart Failure“).

Die Einschlusskriterien bestanden in:

- Alter zwischen 18 und 80 Jahren
- NYHA Klasse II oder III
- linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 % (Nachweis mittels Echokardiographie/MRT)
- Vorbehandlung mit Diuretika und ACE-Hemmer in konstanter Dosierung
- Digitalisbehandlung bei Indikation

Ausschlusskriterien waren:

- unkontrollierte Hypertension
- Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn
- geplante koronare Angioplastie
- obstruktive oder restriktive Herzkrankheit
- Myokarditis
- Herztransplantation oder ein Platz auf der Warteliste für eine Herztransplantation
- angeborene Herzfehler

An der Studie nahmen 11 Patienten (9 männlich, 2 weiblich) teil. Alle Untersuchungen fanden in einem Zeitraum von 38 Monaten statt. Der Abstand zwischen zweiter und erster Untersuchung betrug durchschnittlich $5,75 \pm 0,64$ (5-6) Monate, zwischen dritter und erster Untersuchung lagen durchschnittlich $11,25 \pm 0,64$ (11-12) Monate.

In der Concorgruppe waren 4 Patienten (1 weiblich, 3 männlich), die insgesamt 10x untersucht wurden. 3 Patienten kamen zu allen drei geplanten Untersuchungen. Ein Patient kam nur einmal. In der Placebogruppe wurden 7 Patienten (6 männlich, 1 weiblich) insgesamt 17x untersucht. Davon 4 Patienten jeweils 3x, 3 Patienten nur jeweils 1x.

Folgende Tabelle (Tab. 5.1) gibt einen Überblick über die Zusammensetzung beider Gruppen:

Gruppe	Geschlecht		Alter [Jahre]	
	männlich	weiblich	Durchschnitt	jüngster/ältester
Concor	3	1	45,75 ± 18,8	42/67
Placebo	6	1	55,86 ± 9,67	28/76

Tab. 5.1: Zusammensetzung der Patientengruppen (STEP - Studie)

Von den Auswerteverfahren konnte aus technischen Gründen SLOOP bei einem Patienten pro Gruppe, die jedoch beide nur einmal untersucht wurden, nicht angewendet werden.

Bei einem Patienten aus der Placebogruppe waren die spektroskopischen Daten der ersten Untersuchung nicht verfügbar.

2.5.1.2 Körperliches Training bei DCM

In dieser Studie wurde - in Zusammenarbeit mit dem Kantonsspital Chur (Schweiz) - der Einfluss von regelmäßigem körperlichem Training auf Patienten mit DCM untersucht.

Die Einschlusskriterien für die Studie waren:

- ambulante Patienten zwischen 18 und 80 Jahren
- linksventrikuläre Auswurffraktion < 35 %, NYHA-Klasse II-III
- Diagnose der chronischen Herzinsuffizienz mindestens 3 Monate vor Einschluss in die Studie
- klinische Stabilität während 6 Wochen vor Studieneinschluss
- keine Änderung der medikamentösen Therapie 2 Wochen vor Studienbeginn
- Basistherapie mit ACE-Hemmern und Diuretika, evtl. Digitalis 2 Monate vor Studienbeginn initiiert

Als Ausschlusskriterien galten:

- Myokardinfarkt 3 Monate vor Studienbeginn
- KHK
- bradykarde Rhythmusstörungen mit Ruhefrequenz < 60/min, AV-Blockierung höheren Grades ohne Schrittmacher, kompletter Linksschenkelblock, Vorhofflimmern
- systolischer Blutdruck im Liegen in Ruhe unter 100 mmHg
- unkontrollierte Hypertonie
- Myokarditis
- hämodynamisch relevante Herzklappenerkrankung

- obstruktive oder restriktive Kardiomyopathie
- Herztransplantation
- angeborene Herzerkrankungen
- Apoplexie innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn
- obstruktive Lungenerkrankung
- Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 300 mmol/l)
- Schilddrüsenerkrankung, Diabetes mellitus, Phäochromozytom
- maligne Erkrankungen
- klinisch bedeutsame Abweichungen von Laborwerten

An der Studie nahmen 24 Patienten mit DCM (Durchschnittsalter $55,1 \pm 10,0$ Jahre) teil, die nach dem Zufallsprinzip in eine Trainingsgruppe (n = 12) und eine Kontrollgruppe (n = 12) aufgeteilt wurden.

Einen Überblick über die Zusammensetzung der Gruppen gibt die folgende Tabelle (Tab. 5.2):

Gruppe	Geschlecht		Alter [Jahre]	
	männlich	weiblich	Durchschnitt	jüngster/ältester
Kontrolle	8	4	$56,9 \pm 6,0$	48/66
Training	10	2	$53,3 \pm 12,8$	33/72

Tab. 5.2: Zusammensetzung der Studie DCM und körperliches Training

Die Patienten der Trainingsgruppe trainierten in den ersten zwei Monaten 5x pro Woche unter ärztlicher Aufsicht etwa 40 Minuten auf dem Fahrradergometer. Die Sauerstoffaufnahme betrug dabei 60-70 % der maximalen O₂-Aufnahme. Im zweiten Abschnitt der Studie erfolgte das Training in Eigenverantwortung der Patienten ohne Aufsicht. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden gebeten, eine Neuaufnahme regelmäßiger sportlicher Betätigungen für die Dauer der Studie zu vermeiden.

Vor Beginn der Studie und nach den einzelnen Trainingsperioden wurde jeweils eine Analyse des myokardialen Phosphat-Metabolismus mittels ³¹P-MR-Spektroskopie durchgeführt. Zusätzlich erfolgte für jeden Patienten eine kardiale Funktionsdiagnostik mittels MR-Bildgebung. Die Bewertung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels

Ergospirometrie und kleiner Lungenfunktion und eine Messung der Lebensqualität anhand von validierten Fragebögen („Minnesota Living with Heart Failure“) erfolgten ebenfalls. Insgesamt wurden in 8 Monaten 70 MR-spektroskopische Untersuchungen durchgeführt. Von der Trainingsgruppe kamen alle 12 Mitglieder nach der ersten Trainingsperiode zur Untersuchung. Zur dritten Untersuchung kamen 11 Patienten der Trainingsgruppe. Ein Patient der Gruppe verstarb an plötzlichen Herztod im Zeitraum zwischen 2. und 3. Untersuchung. Bei 11 Patienten konnten die Auswerteverfahren AMARES und SLOOP bei allen Messungen angewendet werden. Bei einem Patienten, der dreimal untersucht wurde, konnte aus technischen Gründen bei der 1. Messung AMARES und bei der 2. Messung SLOOP nicht angewendet werden.

Von der Kontrollgruppe kamen 12 Patienten nach dem ersten Studienabschnitt zur Untersuchung. Ein Mitglied der Gruppe war zwischenzeitlich an plötzlichen Herztod verstorben und wurde deshalb nicht in die statistische Auswertung aufgenommen. Zwei weitere Patienten lehnten nach der zweiten Untersuchung eine weitere Teilnahme an der Studie ab, so dass noch 10 Patienten ein drittesmal untersucht wurden. Die Ergebnisse der Auswerteverfahren AMARES und SLOOP liegen bei 10 Patienten, für alle Untersuchungen vor. Bei dem nur einmal untersuchten Mitglied der Kontrollgruppe konnten keine SLOOP und AMARES Ergebnisse berechnet werden. Bei einem dreimal untersuchten Patienten konnte SLOOP in den ersten zwei Untersuchungen aus technischen Gründen nicht angewendet werden.

2.5.2 Klappenitien und chirurgischer Klappenersatz

Bei dieser Studie wurde die Veränderungen des myokardialen Stoffwechsels bei Patienten nach Aortenklappenersatz untersucht. Dazu wurde in einem Zeitraum von bis zu einem Monat vor der geplanten Operation eine ³¹P-MR-Spektroskopie und ein MR-Bildgebung durchgeführt. Als Einschlusskriterium für die Ausgangsuntersuchung galt:

- Patienten mit operationsbedürftigen Aortenklappenstenosen oder -insuffizienzen

Zum Ausschluss führten die selben Kriterien wie bei der STEP-Studie, hinzu kam noch folgendes Kriterium:

- signifikante Koronarstenosen, die eine Bypass-Anlage erfordern

Im Abstand von $4,41 \pm 1,06$ (3-6) Monaten nach der ersten Untersuchung folgte der zweite beziehungsweise der erste postoperative Untersuchungstermin. Die dritte Untersuchung fand im Abstand von $12,93 \pm 1,16$ (11-15) Monaten zur präoperativen Untersuchung statt.

An der Studie nahmen 22 Patienten mit Aortenklappenvitien teil. Bei der Einteilung wurde das vorherrschende Vitium berücksichtigt. Bei 3 Patienten war jedoch eine Unterscheidung zwischen Aortenklappenstenose oder –insuffizienz nicht möglich.

Die Patienten wurden in einem Zeitraum von 48 Monaten insgesamt 54x untersucht. Folgende Tabelle (Tab. 5.3) zeigt die Zusammensetzung der Patientengruppe:

Patientengruppe	AS	AI	m	w	Alter [a]	jüngster/ältester [a]
AKE	15	4	17	5	62,9 ± 9,9	43 / 78

Tab. 5.3: Zusammensetzung der AKE Studie

15 Patienten wurden 3x untersucht, 17 Patienten 2x. Bei 5 der 22 Patienten wurden nur die AMARES Ergebnisse gewertet, da sie zu einem früheren Zeitpunkt untersucht, und zum Teil noch von meiner Vorgängerin Marén Viehrig ausgewertet wurden. Die Auswertemethode SLOOP stand erst ab März 1998 zur Verfügung, so dass die Daten vor diesem Datum untersuchter Patienten teilweise nur mittels AMARES bearbeitet wurden. Die Ergebnisse der AMARES Auswertung sind bei allen Patienten für jede Untersuchung verwertbar. Mittels SLOOP konnten die Daten von 13 Patienten bei der ersten Untersuchung, die Daten von 12 Patienten bei der zweiten Untersuchung und bei der dritten Untersuchung die Daten von 10 Patienten ausgewertet werden.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe von WinMEDAS (Fa. Ch. Grund, Würzburg) ausgeführt. Dabei wurde der Test nach Friedman verwendet, um Unterschiede zwischen Ausgangs- und Folgeuntersuchungen innerhalb einer Gruppe zu analysieren. Für die statistische Analyse der Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen wurde der Test nach Puri und Sen eingesetzt bzw. der Mann-Whitney-U-Test, wenn Daten nur einmal für die Ausgangsuntersuchung erfasst wurden. Als statistisch signifikant galt ein Wert von $p < 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 DCM

3.1.1 DCM und Therapie mit β -Blocker

3.1.1.1 Allgemeines

Bei den 11 Patienten fanden sich bezüglich der Alters- bzw. Geschlechtsverteilung keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen - im Folgenden „Placebo“ und „Concor“ genannt.

In der ersten Untersuchung gab es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede bei der Einteilung des Schweregrades der DCM mittels NYHA-Klassifizierung und Einteilung einer eventuell vorliegenden Mitralinsuffizienz. Auch der Lebensqualitätsscore zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. In den folgenden Untersuchungen konnten zwar keine signifikante Unterschiede zwischen den zwei Gruppen festgestellt werden, jedoch verbesserte sich die Lebensqualität mit Concor signifikant (sichtbar durch ein Absinken der Punktzahl), während sie sich bei jedem Patienten mit Placebo verschlechterte ($p < 0,05$). Bei zwei Patienten mit Concor verringerte sich der Schweregrad der Herzinsuffizienz, erkenntlich durch das Absinken der NYHA Klasse von II° auf I° im Verlauf der Studie, in der Placebogruppe blieb die NYHA Klasse bei jedem Patienten gleich. Bei einem Patienten der Placebogruppe, bei dem zu Beginn der Studie keine Mitralinsuffizienz nachgewiesen werden konnte, wurde in der letzten Untersuchung eine Mitralinsuffizienz zweiten Grades diagnostiziert, bei den übrigen Patienten dieser Gruppe änderte sich der Grad der Mitralinsuffizienz nicht. Zwei Patienten aus Placebo sowie ein Patient aus Concor wurden nur einmal untersucht. Eine Übersicht über die eben genannten Veränderungen bietet die Tabelle 3.1:

Parameter		1. Untersuchung		2. Untersuchung		3. Untersuchung	
		Placebo	Concor	Placebo	Concor	Placebo	Concor
NYHA	II°	0x	0x	0x	0x	0x	2x
	III°	5x	4x	5x	3x	5x	1x
MI	0°	4x	2x	2x	0x	2x	2x
	I°	1x	1x	1x	2x	1x	0x
	II°	2x	1x	2x	1x	2x	1x
Score		18,8 ± 16,4	20,3 ± 6,1	21,6 ± 11,9	14,3 ± 6,0	28,6 ± 16,0	13,0 ± 7,0

Tab. 3.1: Vorkommen der einzelnen NYHA- und Mitralinsuffizienzgrade (MI) und Lebensqualität (Score) in Concor- und Placebogruppe in den Untersuchungen 1 bis 3

3.1.1.2 Spektroskopie

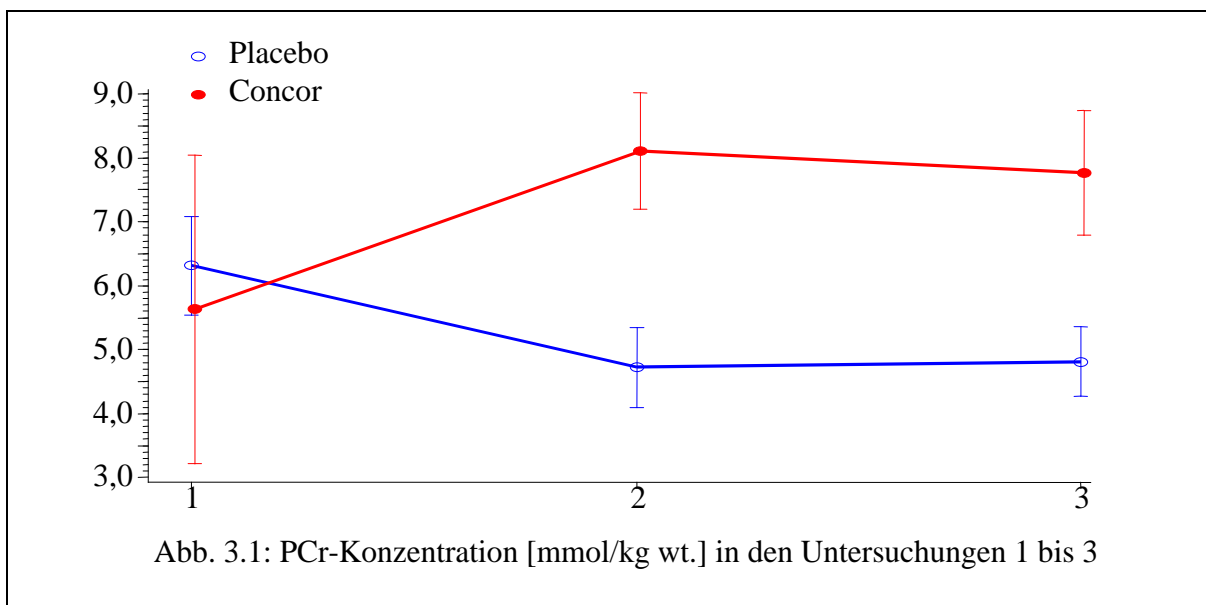
Die einzelnen Gruppen unterschieden sich bei der ersten Untersuchung nicht signifikant. Bei der zweiten Untersuchung zeigte sich eine signifikant höhere Konzentration von PCr ($p < 0,05$) und ein tendentiell höheres ATP bei Concor im Vergleich zu Placebo. In der dritten Untersuchung bestätigte sich dieses Ergebnis mit einem signifikant höherem PCr bei Concor gegenüber Placebo ($p < 0,05$), während der Unterschied der ATP-Konzentrationen zwischen den Gruppen zwar tendentiell weiter zugenommen hat, jedoch hier kein signifikanter Unterschied zu sehen war. Bei den Verhältnissen von PCr/ATP waren - vor allem in den Auswertungen von AMARES - die Standardabweichungen so groß, dass dabei keine signifikanten Ergebnisse beobachtet werden konnten (siehe Tab. 3.2 - 3.5).

Betrachtet man die beiden Gruppen nun getrennt, so erkennt man bei Concor die Tendenz eines PCr-Anstieges von der ersten auf die zweite Untersuchung, während es zur dritten Untersuchung hin keine weitere Änderung gibt. Bei Placebo ist dagegen im Verlauf der Studie ein tendentielles Absinken der PCr-Konzentrationen zu beobachten.

PCr [mmol/kg wt.]	Placebo	Concor
1. Untersuchung	6,31 ± 1,03	5,63 ± 4,19
2. Untersuchung	4,72 ± 1,39	8,11 ± 1,57
3. Untersuchung	4,82 ± 1,21	7,77 ± 1,70

Tab. 3.2: PCr-Konzentration in den Untersuchungen 1 bis 3

Eine bildliche Darstellung zeigt folgende Grafik (Abb. 3.1):

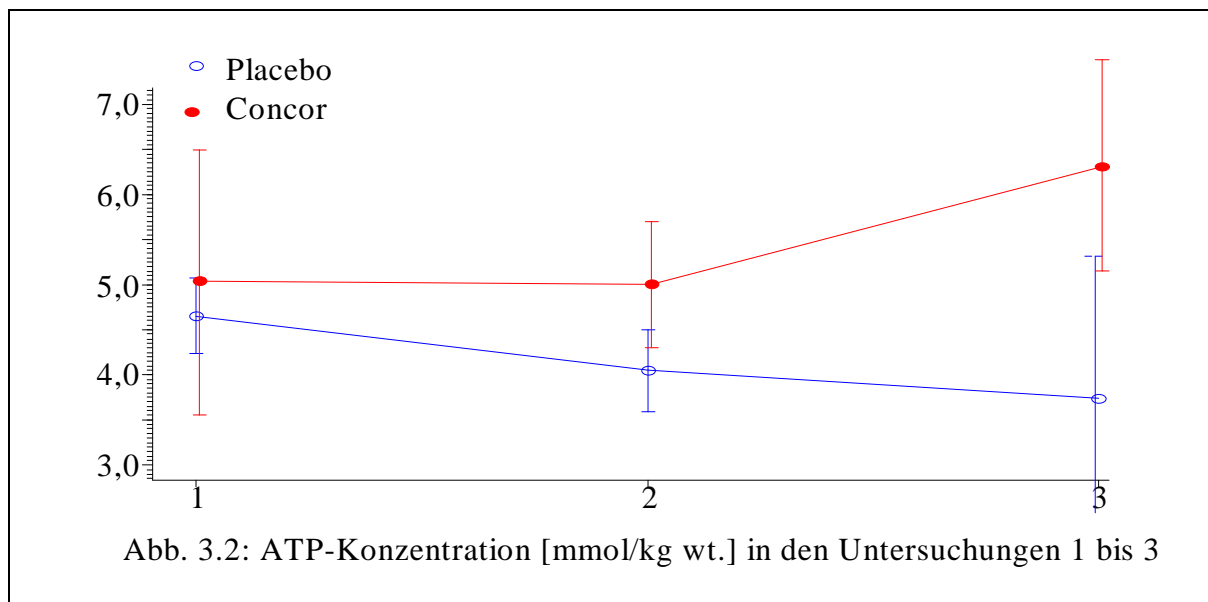


Die ATP-Konzentration stieg bei Concor von der ersten auf die zweite Untersuchung zunächst nicht an. Die ATP-Konzentration der dritten Untersuchung war im Vergleich zu der Konzentration der ersten Untersuchung tendenziell erhöht. Bei Placebo zeigte die ATP-Konzentration im Verlauf der Studie eine stetig abfallende Tendenz, wie in Tabelle 3.3 zu erkennen.

ATP [mmol/kg wt.]	Placebo	Concor
1. Untersuchung	4,65 ± 1,03	5,04 ± 2,31
2. Untersuchung	4,05 ± 1,03	5,00 ± 1,21
3. Untersuchung	3,74 ± 1,57	6,31 ± 1,45

Tab. 3.3: ATP-Konzentration in den Untersuchungen 1 bis 3

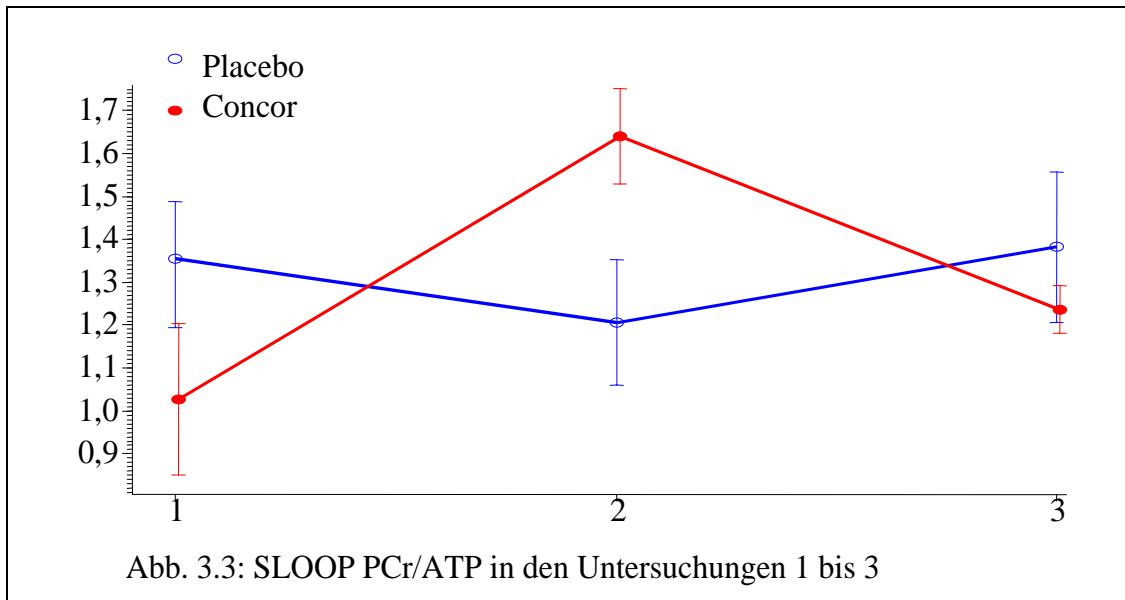
Die Werte der ATP-Konzentrationen der einzelnen Untersuchungen zeigt die folgende Abbildung (Abb. 3.2):



Die Änderungen des Metabolitenverhältnisses PCr/ATP im Verlauf der Studie stellen sich in den verschiedenen Auswertungen SLOOP und AMARES unterschiedlich dar. Es zeigten sich jedoch allenfalls Tendenzen, da zwischen den Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede beobachtet wurden. So ließ bei Concor das mittels SLOOP berechnete PCr/ATP einen tendentiellen Anstieg erkennen, was besser zur zweiten als zur dritten Messung hin bemerkt werden konnte. Bei den mittels AMARES ermittelten Werten zeigten sich keine ausgeprägten Tendenzen. Bei Placebo wurden ebenfalls keine signifikanten Veränderungen des PCr/ATP bemerkt (siehe Tabelle 3.4 - 3.5). Einen optischen Überblick über die eben beschriebenen Ergebnisse bieten dazu die Abbildungen Abb. 3.3 - Abb. 3.4.

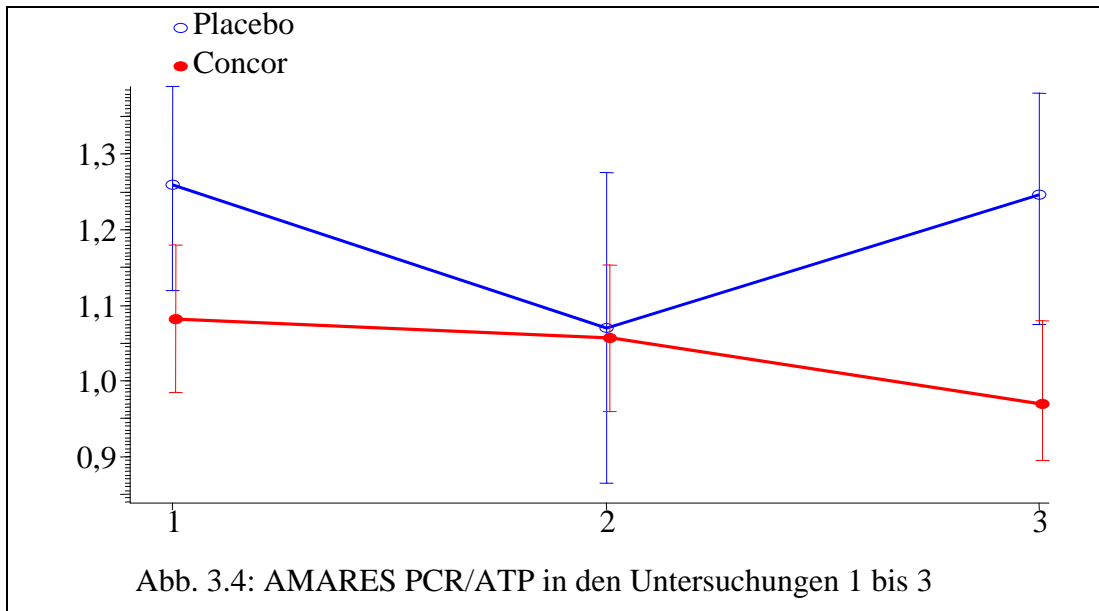
SLOOP PCr/ATP	Placebo	Concor
1. Untersuchung	$1,36 \pm 0,28$	$1,03 \pm 0,31$
2. Untersuchung	$1,21 \pm 0,33$	$1,64 \pm 0,19$
3. Untersuchung	$1,39 \pm 0,39$	$1,24 \pm 0,10$

Tab. 3.4: SLOOP PCr/ATP in den Untersuchungen 1 bis 3



AMARES PCr/ATP	Placebo	Concor
1. Untersuchung	$1,25 \pm 0,39$	$1,08 \pm 0,14$
2. Untersuchung	$1,07 \pm 0,46$	$1,06 \pm 0,17$
3. Untersuchung	$1,25 \pm 0,23$	$0,97 \pm 0,08$

Tab. 3.5: AMARES PCr/ATP in den Untersuchungen 1 bis 3



3.1.1.3 Bildgebung

Die Auswertung der ersten Messung zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In der zweiten Untersuchung sanken die Werte für Masse, EDV und ESV bei Concor tendentiell ab, bei Placebo kam es dagegen zu keiner ähnlich erkennbaren Entwicklung. Auch die EF wies bei Concor einen tendentiellen Anstieg zur zweiten Untersuchung hin auf, der bei Placebo nicht beobachtet werden konnte. Ein Vergleich der Ergebnisse beider Gruppen bei der zweiten Untersuchung ergab dagegen ein hochsignifikant niedrigeres Herzgewicht (Masse) bei den Patienten mit Concor im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe ($p < 0,005$).

Zwischen erster und dritter Untersuchung konnten keine signifikanten Veränderungen der Parameter innerhalb der entsprechenden Gruppen gefunden werden. Jedoch hielt sich die Tendenz zur Abnahme der Volumina (EDV und ESV) und der Herzmasse bei Concor, wohingegen bei den Patienten mit Placebo zwar ebenfalls eine tendentielle Abnahme des Herzgewichts zu beobachten war, die Parameter EDV und ESV sich aber nicht verbesserten. Im Vergleich zu der mittleren Herzmasse von Placebo war die durchschnittliche Herzmasse bei Concor wie schon bei der zweiten Untersuchung hochsignifikant niedriger. Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen können in folgenden Tabellen nachgelesen werden (Tab. 3.6 - Tab. 3.8).

Parameter	Placebo	Concor
EF [%]	27 ± 5	23 ± 5
Masse [g]	249 ± 70	250 ± 60
EDV [ml]	280 ± 61	267 ± 113
ESV [ml]	205 ± 50	207 ± 95

Tab. 3.6: Ergebnisse der Bildgebung bei der ersten Untersuchung

Parameter	Placebo	Concor
EF [%]	28 ± 6	34 ± 3
Masse [g]	202 ± 50	186 ± 69
EDV [ml]	269 ± 119	185 ± 83
ESV [ml]	200 ± 107	125 ± 54

Tab. 3.7: Ergebnisse der Bildgebung in der zweiten Untersuchung

Parameter	Placebo	Concor
EF [%]	25 ± 10	28 ± 12
Masse [g]	174 ± 23	158 ± 41
EDV [ml]	275 ± 91	184 ± 68
ESV [ml]	213 ± 96	120 ± 76

Tab. 3.8: Ergebnisse der Bildgebung in der dritten Untersuchung

3.1.1.4 Korrelationen

Zwischen den spektroskopischen Ergebnissen und weiteren erhobenen Daten wie Alter, Geschlecht, Schweregrad der Krankheit - Beurteilung mittels NYHA-Klassifizierung, Grad der MI und Lebensqualitätsscore - und Ergebnissen der Bildgebung - Masse, EDV, ESV und EF - wurden keine relevanten Korrelationen beobachtet.

3.1.2 DCM und körperliches Training

3.1.2.1 Allgemeines

In dieser Studie wurden 24 Patienten mit DCM jeweils dreimal untersucht. Dabei wurden die Patienten in 2 Gruppen (Kontrolle [KO], n=12; Training [TR], n=12) aufgeteilt. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Alters- und Geschlechterverteilung.

3.1.2.2 Spektroskopie

Die spektroskopischen Ausgangswerte beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. Nach Beendigung der ersten wie auch nach der zweiten Trainingsperiode zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen TR und KO. Vergleicht man nun die Ergebnisse der drei Untersuchungen getrennt nach den beiden Gruppen, so erkennt man bei TR einen tendentiellen Anstieg der PCr-Konzentration von der ersten auf die dritte Untersuchung, der aber auch bei KO beobachtet werden kann. Auch die ATP-Konzentration zeigt eine zunehmende Tendenz. Keine der Veränderungen ist jedoch signifikant (siehe Tabelle 3.9-3.10).

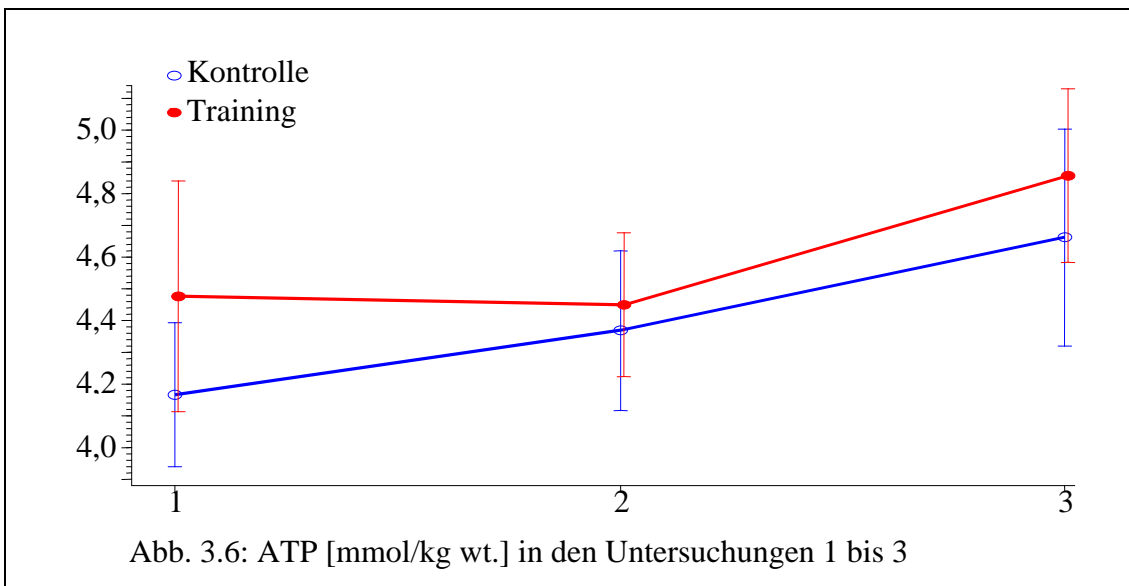
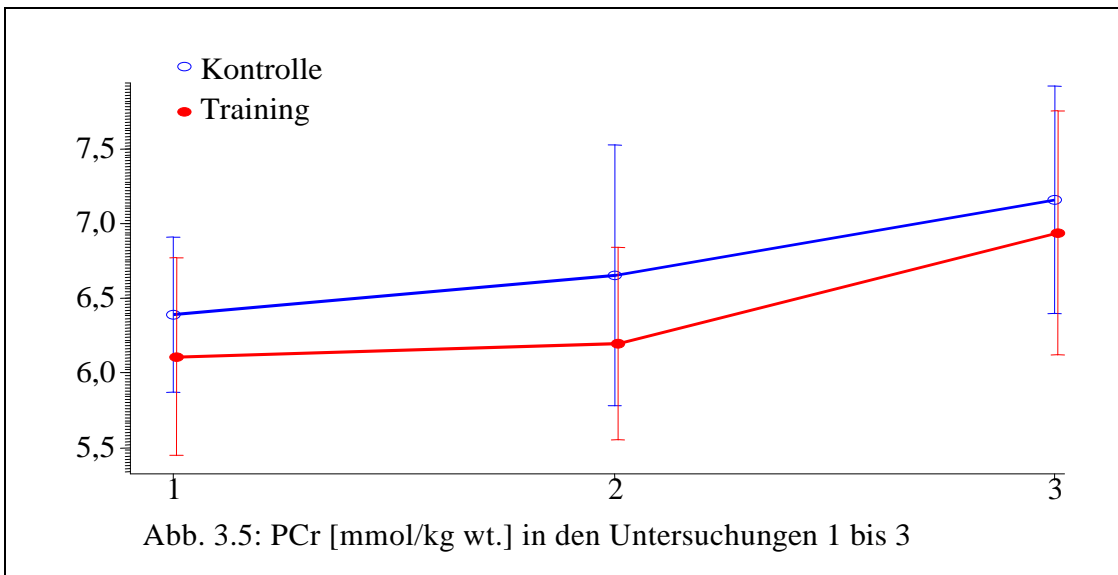
PCr [mmol/kg wt.]	KO	TR
1. Untersuchung	6,39 ± 1,72	6,11 ± 2,29
2. Untersuchung	6,65 ± 2,89	6,20 ± 2,23
3. Untersuchung	7,16 ± 2,40	6,94 ± 2,71

Tab. 3.9: PCr-Konzentration in den Untersuchungen 1 bis 3

ATP [mmol/kg wt.]	KO	TR
1. Untersuchung	4,17 ± 0,75	4,48 ± 1,26
2. Untersuchung	4,37 ± 0,84	4,45 ± 0,78
3. Untersuchung	4,66 ± 1,08	4,86 ± 0,90

Tab. 3.10: ATP-Konzentration in den Untersuchungen 1 bis 3

Die folgenden Grafiken (Abb. 3.5 - 3.6) zeigen den genannten Verlauf der Konzentrationen von PCr und ATP in den beiden Gruppen:

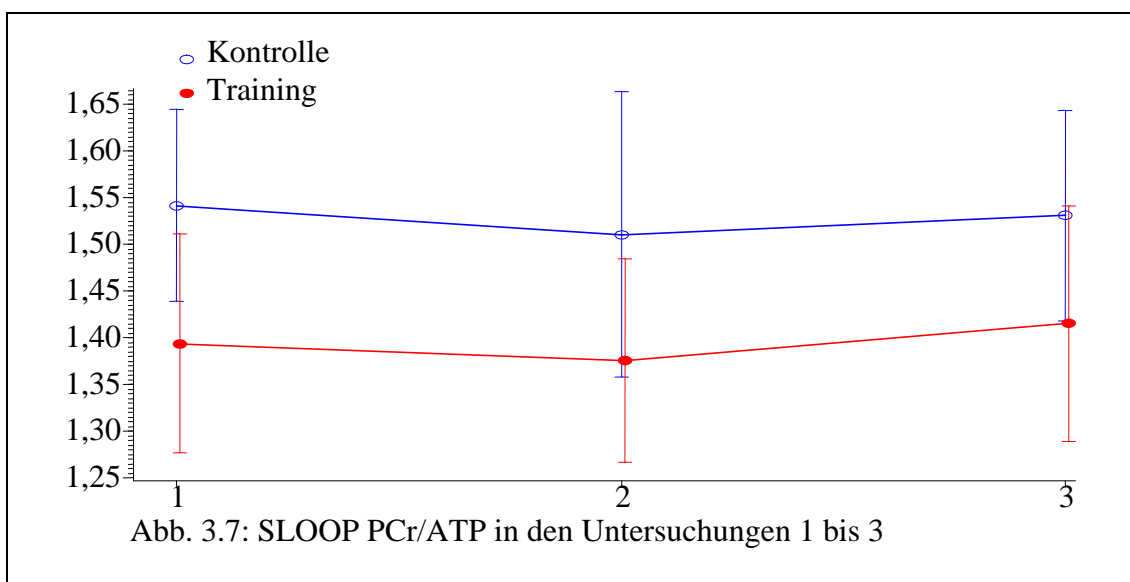


Betrachtet man die Metabolitenverhältnisse (siehe Tab. 3.11 - 3.12), so erkennt man bei den Patienten von TR in der SLOOP Auswertung eine ansteigende Tendenz bezüglich PCr/ATP von der ersten auf die dritte Messung. In der Kontrollgruppe bot sich dagegen keinerlei vergleichbare Tendenz. Das mit Hilfe von AMARES berechnete mittlere Metabolitenverhältnis zeigte bei den Patienten von TR einen zunächst nicht signifikanten Anstieg von der ersten auf die zweite Untersuchung. Bei der dritten Untersuchung schließlich wurde ein hochsignifikanter Anstieg gegenüber dem Wert der ersten Untersuchung beobachtet ($p < 0,005$). Bei KO waren keine bedeutsamen Veränderungen bei den mittels AMARES berechneten Metabolitenverhältnissen zu erkennen. Eine optische

Übersicht über den Verlauf des Metabolitenverhältnisses geben dazu die Abbildungen 3.7 - 3.8.

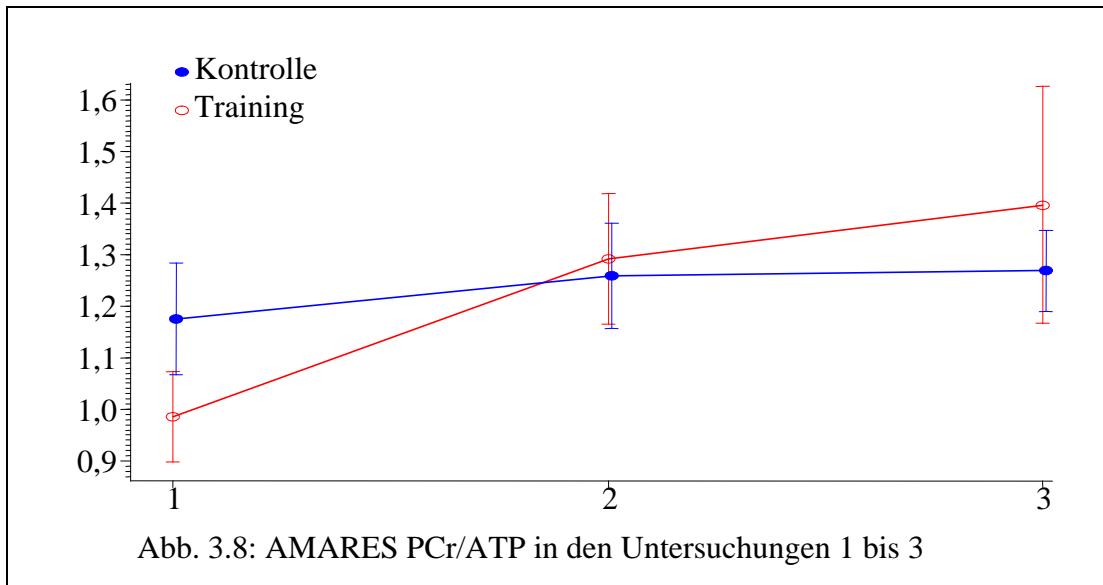
SLOOP PCr/ATP	KO	TR
1. Untersuchung	$1,54 \pm 0,34$	$1,39 \pm 0,41$
2. Untersuchung	$1,51 \pm 0,51$	$1,38 \pm 0,38$
3. Untersuchung	$1,54 \pm 0,36$	$1,42 \pm 0,42$

Tab. 3.11: SLOOP PCr/ATP in den Untersuchungen 1 bis 3



AMARES PCr/ATP	KO	TR
1. Untersuchung	$1,17 \pm 0,34$	$0,99 \pm 0,28$
2. Untersuchung	$1,28 \pm 0,37$	$1,29 \pm 0,44$
3. Untersuchung	$1,27 \pm 0,25$	$1,40 \pm 0,76$

Tab. 3.12: AMARES PCr/ATP in den Untersuchungen 1 bis 3



3.1.2.3 Bildgebung

Die mit Hilfe der Bildgebung ermittelten Funktionsparameter des linken Ventrikels, EDV und ESV, EF und SV, sowie das Herzgewicht (Masse) sind in Tabellen 3.13 bis Tabelle 3.15 getrennt nach KO und TR für die einzelnen Untersuchungen zu sehen. Zwischen den beiden Gruppen konnten weder in der Anfangsuntersuchung noch in den zwei Folgeuntersuchungen signifikante Unterschiede erkannt werden.

Parameter	KO	TR
Masse [g]	169 ± 42	155 ± 33
EDV [ml]	272 ± 109	213 ± 74
ESV [ml]	206 ± 116	146 ± 68
SV [ml]	66 ± 18	67 ± 35
EF [%]	28 ± 13	31 ± 15

Tab. 3.13: Ergebnisse der Bildgebung in der ersten Untersuchung

Parameter	KO	TR
Masse [g]	168 ± 42	155 ± 33
EDV [ml]	261 ± 115	205 ± 81
ESV [ml]	199 ± 119	134 ± 67
SV [ml]	62 ± 16	70 ± 38
EF [%]	28 ± 14	36 ± 13

Tab. 3.14: Ergebnisse der Bildgebung in der zweiten Untersuchung

Parameter	KO	TR
Masse [g]	158 ± 43	147 ± 37
EDV [ml]	262 ± 119	205 ± 85
ESV [ml]	197 ± 122	132 ± 67
SV [ml]	65 ± 11	73 ± 38
EF [%]	30 ± 14	37 ± 14

Tab. 3.15: Ergebnisse in der Bildgebung in der dritten Untersuchung

Im Verlauf zeigte sich für die Patienten von TR eine signifikante Abnahme von ESV ($p < 0,05$), während die EF hochsignifikant anstieg ($p < 0,005$).

Bei den Patienten von KO sank die Masse signifikant von der ersten auf die dritte Untersuchung ($p < 0,05$). Die übrigen Werte zeigten keine signifikanten Veränderungen.

3.1.2.4 Korrelationen

Bei Betrachtung der Ergebnisse konnte eine Korrelation zwischen ATP und SV beobachtet werden, die übrigen Funktionsparameter EDV, ESV und EF zeigten dagegen keine Korrelationen mit spektroskopischen Werten. Eine Abhängigkeit der Werte vom Alter wurde bei den spektroskopischen Ergebnissen nicht entdeckt, aber es trat ein Zusammenhang zwischen Herzgewicht und Alter in dem Sinne auf, dass das Herzgewicht mit zunehmendem Alter leicht anstieg. Zudem korrelierte das Alter signifikant positiv mit dem Anstieg des mittels SLOOP gemessenen PCr/ATP und der ATP-Konzentration. Ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und SLOOP PCr/ATP wurde ebenfalls beobachtet.

Dabei wiesen die Frauen beider Gruppen ein signifikant höheres Metabolitenverhältnis ($p < 0,05$) auf.

Die Masse zeigte eine positive Korrelation mit dem Anstieg des SLOOP PCr/ATP und dem Anstieg der ATP-Konzentration. Außerdem korrelierte die Masse mit EDV und ESV positiv. Zwischen ESV und dem Anstieg der PCr-Konzentration wurde auch eine positive Korrelation beobachtet. Zudem korrelierte ESV positiv mit EDV und negativ mit SV. Die EF wies dagegen eine negative Korrelation mit EDV und eine positive Korrelation mit SV auf (siehe Tabelle 3.16).

Parameter	Korrelation mit	Korrelationskoeffizient
ATP	SV	0,43
Alter	aSLOOP PCr/ATP	0,54
	aATP	0,52
	Masse	0,46
Geschlecht	SLOOP PCr/gATP	0,39
Masse	aSLOOP PCr/ATP	0,46
	aATP	0,47
	EDV	0,52
	ESV	0,41
ESV	aPCr	0,46
	EDV	0,91
	SV	-0,91
EF	EDV	-0,70
	SV	0,48

a***: Anstieg des entsprechenden Wertes im Laufe der Studie

Tab. 3.16: Signifikante Korrelationen zwischen Alter, Geschlecht und Messergebnissen

Zusätzlich wurde eine tendenziell niedrigere ATP-Konzentration bei Frauen im Vergleich zu Männern beobachtet. Im Verlauf der Studie wurde aber keine zwischen den Geschlechtern unterschiedliche Entwicklung der verschiedenen Werte beobachtet.

Eine Übersicht über die spektroskopischen Ergebnisse getrennt nach Geschlecht zeigt Tabelle 3.17.

Die Parameter der Bildgebung unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern.

Parameter	Männer	Frauen
PCr [mmol/kg wt.]	6,15 ± 2,12	6,59 ± 1,64
ATP [mmol/kg wt.]	4,50 ± 1,06	3,72 ± 0,73
SLOOP PCr/ATP	1,38 ± 0,34	1,79 ± 0,34
AMARES PCr/ATP	1,03 ± 0,32	1,23 ± 0,30

Tab. 3.17: Spektroskopische Ergebnisse getrennt nach Geschlecht

3.1.3 Vergleich DCM zu gesunden Probanden

Zum Vergleich wurde eine Gruppe von gesunden Probanden gewählt, die bezüglich Alters- und Geschlechtsverteilung mit der Gruppe der Patienten mit DCM übereinstimmten. Bei den Patienten mit DCM wurden dabei signifikant niedrigere Konzentrationen von PCr und ATP beobachtet ($p < 0,005$ bzw. $p < 0,005$). Auch das mit Hilfe von AMARES berechnete Metabolitenverhältnis war signifikant niedriger als der Wert der gesunden Probanden ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,05$). Das mittels SLOOP gemessene PCr/ATP-Verhältnis war dagegen nicht signifikant geringer (siehe Tabelle 3.18).

Parameter	DCM	Gesund
PCr [mmol/kg wt.]	6,25 ± 2,13	8,59 ± 3,23
ATP [mmol/kg wt.]	4,45 ± 1,14	6,02 ± 2,23
SLOOP PCr/ATP	1,42 ± 0,37	1,49 ± 0,50
AMARES PCr/ATP	1,18 ± 0,38	1,47 ± 0,51

Tab. 3.18: DCM vs Gesund

Folgende zwei Abbildungen zeigen ein Spektrum eines Patienten mit DCM im Vergleich zu dem Spektrum einer gesunden Person (Abb. 3.9 a - Abb. 3.9 b):

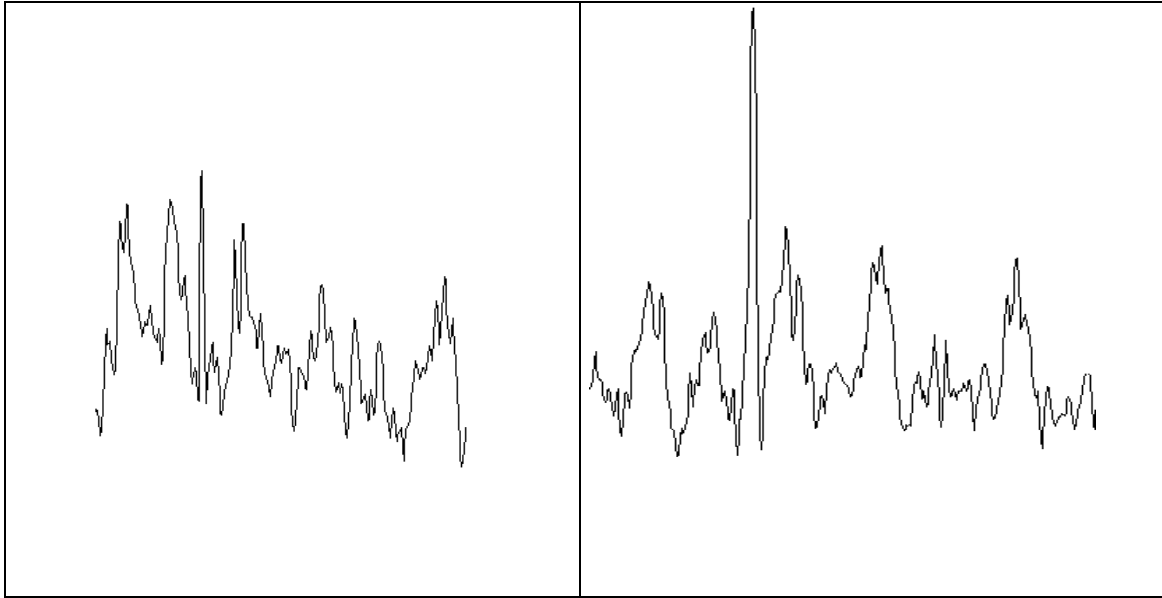


Abb. 3.9 a: ^{31}P -MR-Spektrum eines Patienten mit DCM

Abb. 3.9 b : ^{31}P -MR-Spektrum einer gesunden Person

3.2 Aortenklappenvitien

3.2.1 Allgemeines

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 22 Patienten untersucht. Davon waren 17 Männer und 5 Frauen. Das Durchschnittsalter bei der ersten Untersuchung betrug $62,9 \pm 9,9$ Jahre.

Eine Übersicht über vor Klappenersatz vorliegende klinische Parameter wie Klappenöffnungsfläche (KÖF), mittlerer Stenosegradient über der Aortenklappe (SG), sowie Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA) und vorherrschenden Klappenfehler - Aortenstenose (AS) bzw. -insuffizienz (AI) - zeigt die Tabelle (Tab. 3.19). Bei den übrigen Patienten lagen keine diesbezüglichen Werte vor.

Parameter	Anzahl	Verteilung/Wert
Klappenfehler	n = 19	AI: n = 4
		AS: n = 15
NYHA	n = 11	NYHA II° : n = 5
		NYHA III°: n = 6
KÖF [cm ²]	n = 12	0,7 ± 0,16
SG [mmHg]	n = 10	48,3 ± 9,24

Tab. 3.19: Übersicht über die klinischen Parameter vor der ersten Untersuchung

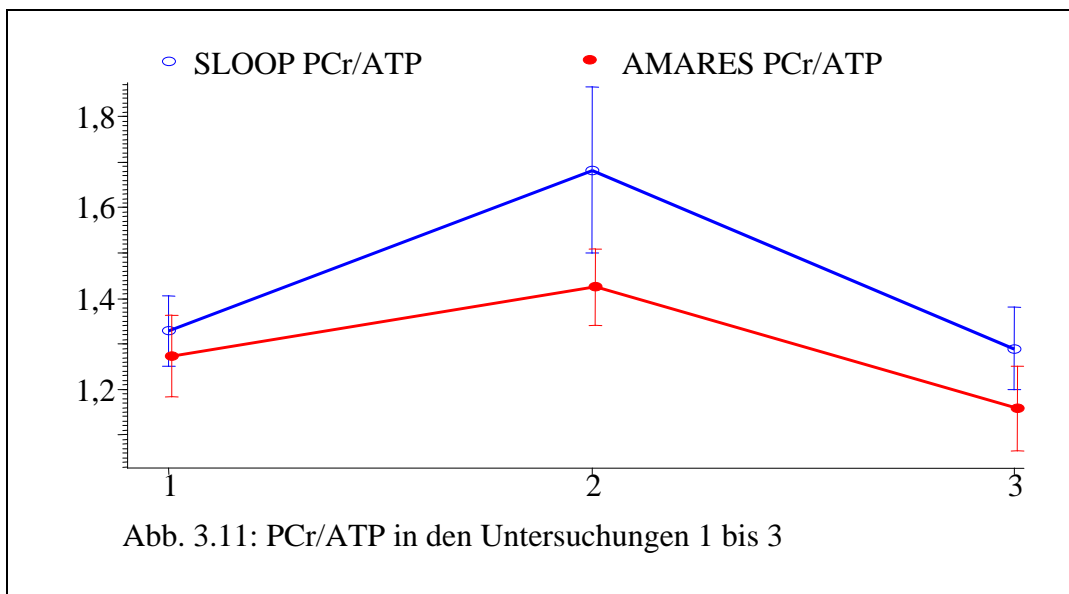
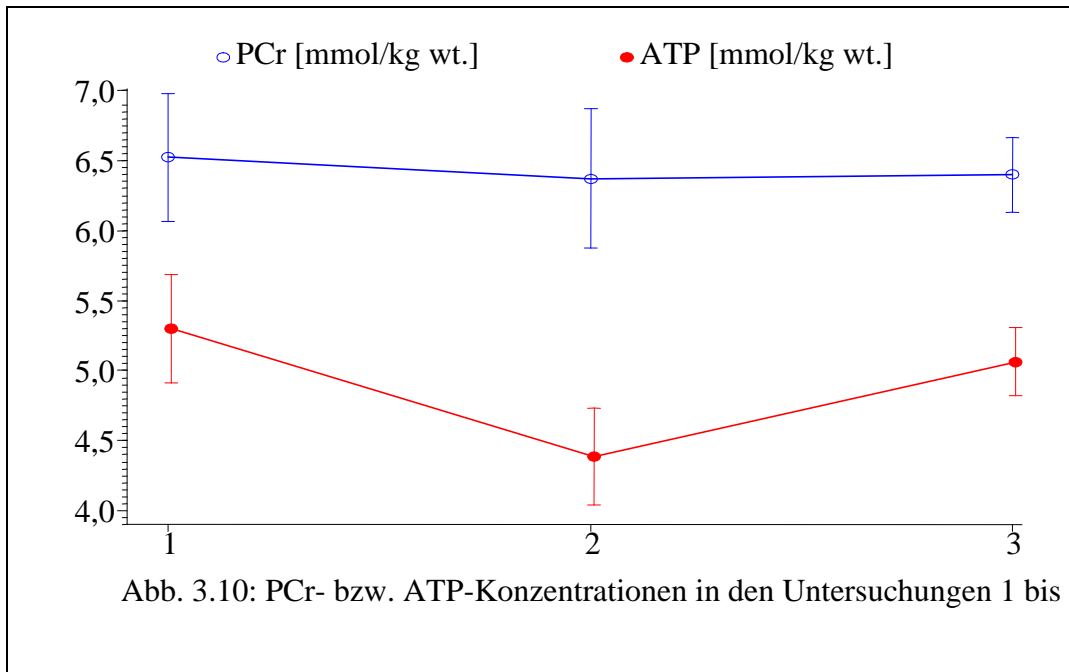
3.2.2 Spektroskopie

Bei der ersten postoperativen Untersuchung ließ sich ein tendentieller Anstieg des PCr/ATP-Verhältnisses ausmachen, der sich aber zur dritten Untersuchung hin nicht bestätigte. Dagegen verhalten sich die Konzentrationen von PCr und ATP im Verlauf der Studie tendentiell umgekehrt zu den Metabolitenverhältnissen. Vor allem die ATP-Konzentration zeigte in der zweiten Untersuchung eine tendentielle Abnahme. In der dritten Untersuchung konnte jedoch ein signifikanter Anstieg gegenüber der zweiten Untersuchung beobachtet werden ($p < 0,05$). (vergleiche Tabelle 3.20).

Parameter	1. Untersuchung	2. Untersuchung	3. Untersuchung
PCr [mmol/kg]	6,62 ± 1,94	6,33 ± 1,94	6,30 ± 0,82
ATP [mmol/kg]	5,33 ± 1,63	4,31 ± 0,98	5,00 ± 0,60
SLOOP PCr/ATP	1,32 ± 0,30	1,68 ± 0,73	1,27 ± 0,27
AMARES PCr/ATP	1,28 ± 0,48	1,39 ± 0,34	1,16 ± 0,36

Tab. 3.20: Spektroskopische Ergebnisse den Untersuchungen 1 bis 3

Folgende Grafiken (Abb. 3.10 und Abb. 3.11) stellen den Verlauf der einzelnen Parameter optisch dar.



3.2.3 Bildgebung

Folgende Ergebnisse wurden bei der Auswertung der Bildgebungsdaten ermittelt (Tab. 3.21):

Parameter	1. Untersuchung	2. Untersuchung	3. Untersuchung
Masse [g]	240 ± 49	195 ± 41	186 ± 41
EDV [ml]	144 ± 61	114 ± 41	116 ± 30
ESV [ml]	65 ± 44	48 ± 20	42 ± 20
SV [ml]	78 ± 28	75 ± 22	74 ± 17
EF [%]	57 ± 13	61 ± 11	65 ± 10

Tab. 3.21: Ergebnisse der Bildgebung in den Untersuchungen 1 bis 3

Dabei kam es zu einer hochsignifikanten Abnahme der Masse von erster auf zweite Untersuchung ($p < 0,001$), sowie auf die dritte Untersuchung ($p < 0,001$). Ebenso nahmen EDV bzw. ESV von erster auf dritte Untersuchung signifikant ab ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$). ESV nahm weiter von der zweiten auf die dritte Untersuchung signifikant ab ($p < 0,01$).

Patienten mit AI zeigten in der präoperativen Untersuchung eine signifikant erhöhte linksventrikuläre Masse ($p < 0,05$) gegenüber den Patienten mit AS. Ebenfalls signifikant erhöht waren EDV ($p < 0,001$) ESV ($p < 0,01$) und SV ($p < 0,05$). Im Verlauf der Studie sank die Herzmasse bei AS signifikant ab ($p < 0,001$). Bei den Patienten mit AI war eine noch größere Abnahme des Herzgewichts zu erkennen ($p < 0,05$), so dass in der dritten Untersuchung kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mehr vorlag. Auch EDV ($p < 0,05$), ESV ($p < 0,05$) und SV ($p < 0,05$) sanken bei AI im Verlauf der Studie signifikant auf Werte ab, welche sich in der dritten Untersuchung nicht mehr signifikant von den entsprechenden Parametern bei AS unterschieden. Dazu konnte ein signifikanter Anstieg der EF bei Patienten mit AI beobachtet werden ($p < 0,05$).

Bei AS ließen sich ebenfalls ein tendentieller Anstieg der EF und ein nicht signifikantes Absinken von EDV und ESV erkennen (siehe Tab. 3.22).

Parameter	Gruppe	1. Untersuchung	2. Untersuchung	3. Untersuchung
Masse [g]	AS	216 ± 40	188 ± 36	174 ± 39
	AI	291 ± 25	248 ± 29	219 ± 25
EDV [ml]	AS	122 ± 40	104 ± 44	114 ± 33
	AI	237 ± 64	142 ± 31	123 ± 24
ESV [ml]	AS	51 ± 34	47 ± 24	41 ± 21
	AI	125 ± 55	68 ± 34	45 ± 16
SV [ml]	AS	69 ± 19	73 ± 21	73 ± 18
	AI	114 ± 36	91 ± 24	78 ± 17
EF [%]	AS	60 ± 15	63 ± 12	66 ± 11
	AI	49 ± 12	60 ± 10	64 ± 9

Tabelle 3.22: Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen bei AI und AS

3.2.4 Korrelationen

Ein Zusammenhang zwischen den präoperativ gemessenen spektroskopischen Werten und den präoperativen Ergebnissen der Bildgebung konnte bei EF beobachtet werden. Diese korrelierte positiv mit der PCr-Konzentration und ebenso positiv mit der ATP-Konzentration. Auch der Anstieg der EF im Verlauf der Studie korrelierte positiv mit den Konzentrationen von PCr und ATP. Der Anstieg der ATP-Konzentration im Verlauf der Studie korrelierte negativ mit der Masse, dem SV und dem EDV. Zwischen dem Anstieg des Metabolitenverhältnisses PCr/ATP und ESV, EDV, EF und der Masse bestand ebenfalls ein Zusammenhang. Einen Überblick über signifikante Korrelationen verschafft die folgende Tabelle (Tab. 3.23). Um eine bessere Übersicht zu erlangen, sind ausschließlich die Parameter mit signifikanten Korrelationen aufgeführt.

Parameter	Korrelation mit	Korrelationskoeffizient
PCr [mmol/kg wt.]	EF	0,51
	dEF	- 0,86
ATP [mmol/kg wt.]	EF	0,53
	dEF	- 0,82
aATP	Masse	- 0,71
	ESV	- 0,66
	SV	- 0,58
aSLOOP PCr/ATP	Masse	- 0,75
	EDV	- 0,88
	ESV	- 0,93
	EF	0,66
aAMARES PCr/ATP	Masse	- 0,68
	ESV	- 0,62
	EF	0,76

a** : Anstieg zwischen Ergebnissen der 1. und 3. Untersuchung

Tab. 3.23: Korrelationen zwischen spektroskopischen Parametern und Werten der Bildgebung

Wurden die spektroskopischen Ergebnisse in Bezug zu den klinischen Parametern gesetzt, so zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen NYHA-Klasse und der ATP-Konzentration und dem Anstieg der PCr-Konzentration im Verlauf der Studie (aPCr). PCr und ATP wiesen zwar keine Korrelation mit dem Stenosegradienten über der Aortenklappe (SG) oder der Klappenöffnungsfläche (KÖF) auf, jedoch korrelierte die postoperative Veränderung der PCr-Konzentration positiv mit der präoperativ gemessenen KÖF.

Zwischen dem Alter der Patienten und den gemessenen spektroskopischen Werten konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Aber zwischen dem Anstieg der PCr-Konzentration und dem Anfangswerte für ATP ließ sich eine positive Korrelation erkennen. Zudem bestand ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und ATP-

Konzentration; so wiesen die Frauen ein signifikant niedrigeres ATP als die Männer auf ($p < 0,05$).

Eine Zusammenstellung der beobachteten Korrelationen zeigt Tabelle 3.24, wobei wiederum nur die Parameter mit signifikanten Zusammenhängen aufgeführt wurden.

Parameter	Korrelation mit	Korrelationskoeffizient
ATP	aPCr	0,78
NYHA	ATP	- 0,64
	aPCr	- 0,76
Klappenöffnungsfläche	aPCr	0,74

Tab. 3.24: Korrelationen zwischen den gemessenen Werten

Im Folgenden wurden Untergruppen anhand der klinischen Parametern NYHA Grad, mittlerer SG und KÖF und anhand der Ausgangswerte, bei denen Korrelationen beobachtet wurden, gebildet. Dabei wurde nach NYHA II° oder III° und nach KÖF $<$ oder $\geq 0,7 \text{ cm}^2$ unterschieden. Bei SG und den übrigen Daten wurde der Median der Anfangswerte berechnet. Die eine Gruppe bestand aus den Patienten, deren präoperativ gemessener Wert größergleich dem Median lag, die andere analog aus den Patienten, mit präoperativen Werten kleiner dem Median. Der Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA korrelierte mit der ATP-Konzentration, nicht jedoch mit der PCr-Konzentration (siehe Tab. 3.24). Dennoch wurden bei den Patienten mit geringerem NYHA-Grad tendentiell höhere Konzentrationen sowohl für ATP als auch für PCr gemessen, als bei Patienten mit schlechterer NYHA-Einteilung. Der Unterschied war jedoch in keiner der drei Untersuchungen signifikant. Tabelle 3.25 zeigt die Anfangswerte der Patienten aufgeteilt nach NYHA-Klassifizierung.

Parameter	NYHA II°	NYHA III°
PCr [mmol/kg wt.]	7,75 ± 2,37	5,44 ± 1,23
ATP [mmol/kg wt.]	6,63 ± 1,86	4,61 ± 0,93
SLOOP PCr/ATP	1,35 ± 0,24	1,18 ± 0,10
AMARES PCr/ATP	1,33 ± 0,19	1,06 ± 0,29

Tab. 3.25: Spektroskopische Ergebnisse aufgeteilt nach NYHA-Klasse

Im weiteren Verlauf der Studie waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erkennbar.

Wurden die Patienten nun wie oben beschrieben anhand ihres Ausgangswertes für SG bzw. KÖF in zwei Gruppen aufgeteilt, ließen die Gruppen tendentielle Unterschiede erkennen, wie in folgenden Tabellen (Tab. 3.26 und Tab. 3.27) zu sehen:

Parameter	SG < Median	SG ≥ Median
PCr [mmol/kg wt.]	6,86 ± 2,65	6,89 ± 1,33
ATP [mmol/kg wt.]	6,41 ± 2,03	5,29 ± 0,81
SLOOP PCr/ATP	1,20 ± 0,29	1,30 ± 0,13
AMARES PCr/ATP	1,52 ± 0,76	1,09 ± 0,14

Tab. 3.26: Spektroskopische Ergebnisse aufgeteilt nach Stenosegradient (SG)

Parameter	KÖF < 0,7	KÖF ≥ 0,7
PCr [mmol/kg wt.]	6,15 ± 2,03	6,81 ± 2,19
ATP [mmol/kg wt.]	4,95 ± 1,12	5,85 ± 1,83
SLOOP PCr/ATP	1,34 ± 0,20	1,17 ± 0,15
AMARES PCr/ATP	1,30 ± 0,19	1,35 ± 0,66

Tab. 3.27: Spektroskopische Werte aufgeteilt nach Klappenöffnungsfläche (KÖF)

Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede entdeckt werden. Im Verlauf wurden in den einzelnen Gruppen ebenfalls keine signifikanten Änderungen der spektroskopischen Parameter beobachtet.

Bei der Unterteilung nach den spektroskopischen Anfangswerten zeigte sich, dass die Patienten mit schlechteren Ausgangswerten tendentiell höhere Anstiege von PCr/ATP, PCr- und ATP-Konzentration aufwiesen, als die Patienten mit besseren Ausgangswerten. Im Gegenzug kam es bei letzteren sogar teilweise zu signifikanten Absinken der Parameter. So fiel die ATP-Konzentration bei der Gruppe mit einem präoperativen ATP von größer 5,32 mmol/kg wt. bei der zweiten Untersuchung signifikant auf einen Wert ab ($p < 0,01$), der sich nicht mehr signifikant vom ATP der Patienten mit präoperativ niedrigerem ATP unterschied. In der dritten Untersuchung kam es dagegen wieder zu einem tendentiellen Anstieg der ATP-Konzentration (siehe Tab. 3.28). Patienten mit einer zu Beginn der Studie gemessenen höheren EF (Median = 62 %) wiesen einen signifikanten Anstieg von PCr/ATP (SLOOP) auf (siehe Tabelle 3.29), das sich somit signifikant vom Metabolitenverhältnis der Patienten mit anfangs schlechterer EF unterschied ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,005$). Im gleichem Zuge wurde bei den Patienten mit einer präoperativ höheren EF ein signifikantes Absinken der ATP-Konzentration gemessen ($p < 0,05$). Dabei bestand ein Zusammenhang zwischen präoperativer Ejektionsfraktion und dem Anstieg des mittels SLOOP berechneten PCr/ATP (vgl. Tab. 3.23).

Parameter	Gruppe	1. Untersuchung	2. Untersuchung	3. Untersuchung
PCr [mmol/kg wt.]	< Median	5,48 ± 1,15	6,00 ± 1,79	6,80 ± 1,32
	> Median	8,00 ± 1,53	6,87 ± 1,29	6,51 ± 1,61
ATP [mmol/kg wt.]	< Median	4,14 ± 0,64	3,93 ± 0,99	5,41 ± 0,42
	> Median	6,33 ± 1,54	4,69 ± 0,98	5,18 ± 1,04
SLOOP PCr/ATP	< Median	1,35 ± 0,40	1,65 ± 0,84	1,25 ± 0,31
	> Median	1,29 ± 0,22	1,69 ± 0,77	1,25 ± 0,32
AMARES PCr/ATP	< Median	1,22 ± 0,36	1,59 ± 0,34	1,37 ± 0,30
	> Median	1,50 ± 0,62	1,46 ± 0,29	1,26 ± 0,49

Tab. 3.28: Spektroskopische Ergebnisse der Untersuchung 1 bis 3 aufgeteilt nach Gruppen entsprechend dem Median von ATP (M = 5,32 mmol/kg wt.)

Parameter	Gruppe	1. Untersuchung	2. Untersuchung	3. Untersuchung
PCr [mmol/kg wt.]	< Median	5,95 ± 1,26	5,67 ± 1,65	6,29 ± 1,05
	> Median	7,55 ± 2,20	7,10 ± 2,10	6,51 ± 1,94
ATP [mmol/kg wt.]	< Median	4,78 ± 1,09	4,69 ± 0,59	5,15 ± 0,46
	> Median	6,25 ± 1,84	3,78 ± 1,22	5,23 ± 1,37
SLOOP PCr/ATP	< Median	1,28 ± 0,35	1,20 ± 0,30	1,26 ± 0,35
	> Median	1,30 ± 0,26	2,36 ± 0,60	1,49 ± 0,20
AMARES PCr/ATP	< Median	1,30 ± 0,61	1,47 ± 0,32	1,25 ± 0,45
	> Median	1,24 ± 0,23	1,28 ± 0,35	1,11 ± 0,17

Tab. 3.29: Spektroskopische Ergebnisse der Untersuchung 1 bis 3 aufgeteilt nach Gruppen entsprechend dem Median der Ejektionsfraktion (M = 62%)

Bei einer Unterteilung der Patienten in zwei Gruppen mit einer Anfangsmasse, einem EDV, ESV und SV von kleiner oder größergleich dem Median zeigten Patienten mit niedrigeren Anfangswerten für ESV eine signifikante Zunahme ($p < 0,05$) des PCr/ATP (SLOOP) in der ersten postoperativen Untersuchung. In der zweiten postoperativen Untersuchung nahmen die Werte wieder tendentiell ab. Patienten mit höheren Ausgangsvolumina wiesen keine signifikanten Veränderungen postoperativ auf.

Weitere Unterteilungen ergaben keine signifikanten Unterschiede mehr, weder im Verlauf innerhalb der Gruppen noch zwischen den Gruppen. Bei allen Gruppen wurde beobachtet, dass Parameter, die von erster auf zweite Untersuchung tendentiell gestiegen waren, in der dritten Untersuchung wieder auf Werte ähnlich der ersten Messung absanken.

3.2.5 Vergleiche

3.2.5.1 Aortenklappenstenose versus Aortenklappeninsuffizienz

Wurden die Patienten mit Aortenklappenvitien unterteilt nach AS ($n = 15$) bzw. AI ($n = 4$), so konnten weder in der ersten noch in den folgenden Untersuchungen signifikante Unterschiede zwischen den spektroskopischen Parametern erkannt werden. Im Verlauf der Studie zeigten die Patienten mit AS eine signifikante Abnahme von ATP ($p < 0,05$) und ein damit einhergehendes signifikantes Ansteigen des SLOOP PCr/ATP ($p < 0,05$). Bei Patienten mit AI konnten dagegen nach Auswertung der drei Messungen keine

signifikanten Veränderungen im Phosphatstoffwechsel entdeckt werden. Die Werte der einzelnen Untersuchungen zeigt folgende Tabelle (Tab. 3.30):

Parameter	Gruppe	1. Untersuchung	2. Untersuchung	3. Untersuchung
PCr [mmol/kg wt.]	AS	7,05 ± 2,11	6,65 ± 1,99	6,45 ± 1,78
	AI	6,27 ± 1,81	6,05 ± 2,84	6,13 ± 0,37
ATP [mmol/kg wt.]	AS	6,03 ± 1,58	4,28 ± 1,28	6,03 ± 1,58
	AI	4,06 ± 1,10	4,07 ± 0,34	5,23 ± 0,54
SLOOP PCr/ATP	AS	1,26 ± 0,23	1,93 ± 0,82	1,38 ± 0,34
	AI	1,49 ± 0,43	1,46 ± 0,69	1,19 ± 0,16
AMARES PCr/ATP	AS	1,32 ± 0,55	1,38 ± 0,31	1,21 ± 0,39
	AI	1,10 ± 0,39	1,22 ± 0,26	1,01 ± 0,26

Tab. 3.30: Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen bei AS und AI

3.2.5.2 Aortenklappenvitien versus DCM bzw. gesunde Probanden

Verglichen mit den Ergebnissen der Patienten mit DCM zeigten die Patienten vor Aortenklappenersatz (AKE) ein signifikant höheres ATP ($p < 0,05$), wie in Tabelle 3.31 zu sehen. Bei den Ergebnissen der Bildgebung waren ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen den beiden Krankheitsbildern erkennbar (siehe Tab. 3.32). Dabei zeigten die Patienten mit Aortenklappenvitien eine signifikant höhere linksventrikuläre Masse ($p < 0,05$), eine höhere EF, ein niedrigeres EDV bzw. ESV (jeweils $p < 0,0001$) und ein höheres SV ($p < 0,05$) als die Patienten mit DCM.

Parameter	DCM	AKE
PCr [mmol/kg wt.]	6,19 ± 1,75	6,52 ± 1,82
ATP [mmol/kg wt.]	4,41 ± 0,90	5,30 ± 1,50
SLOOP PCr/ATP	1,41 ± 0,30	1,29 ± 0,26
AMARES PCr/ATP	1,24 ± 0,42	1,27 ± 0,42

Tab. 3.31: Spektroskopie: DCM vs AKE

Parameter	DCM	AKE
Masse [g]	190 ± 64	240 ± 49
EDV [ml]	263 ± 105	144 ± 61
ESV [ml]	200 ± 102	65 ± 44
SV [ml]	60 ± 19	78 ± 28
EF [%]	28 ± 13	57 ± 13

Tab. 3.32: Bildgebungsdaten: DCM vs AKE

Im Vergleich zu den spektroskopischen Ergebnissen einer Gruppe gesunder Probanden mit altersentsprechender Verteilung wiesen die Patienten mit Aortenklappenitien (AKE) keine signifikant unterschiedlichen Werte für PCr/ATP und die Konzentrationen von PCr bzw. ATP auf (siehe Tabelle 3.33). Nach Unterteilung zwischen AS und AI waren zwar ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zu erkennen, jedoch zeigten Patienten vor Aortenklappenersatz mit NYHA II° Klassifizierung ein signifikant höheres ATP im Vergleich zu den Werten gesunder Personen ($p < 0,05$). In der NYHA Klasse III° konnte eine signifikant niedrigere PCr-Konzentration beobachtet werden ($p < 0,05$). Auch die ATP-Konzentration und PCr/ATP boten in dieser Gruppe gegenüber Vergleichswerten gesunder Probanden tendenziell niedrigere Werte.

Parameter	AKE	Gesund
PCr [mmol/kg wt.]	6,52 ± 1,982	7,89 ± 2,90
ATP [mmol/kg wt.]	5,30 ± 1,50	5,63 ± 2,08
SLOOP PCr/ATP	1,28 ± 0,26	1,48 ± 0,53
AMARES PCr/ATP	1,27 ± 0,42	1,43 ± 0,50

Tab. 3.33: AKE vs altersentsprechende Normwerte

Die Abbildungen 3.13 a und 3.13 b zeigen typische Beispiele für ^{31}P -MR-Spektren einer gesunden Person bzw. eines Patienten vor Aortenklappenersatz:

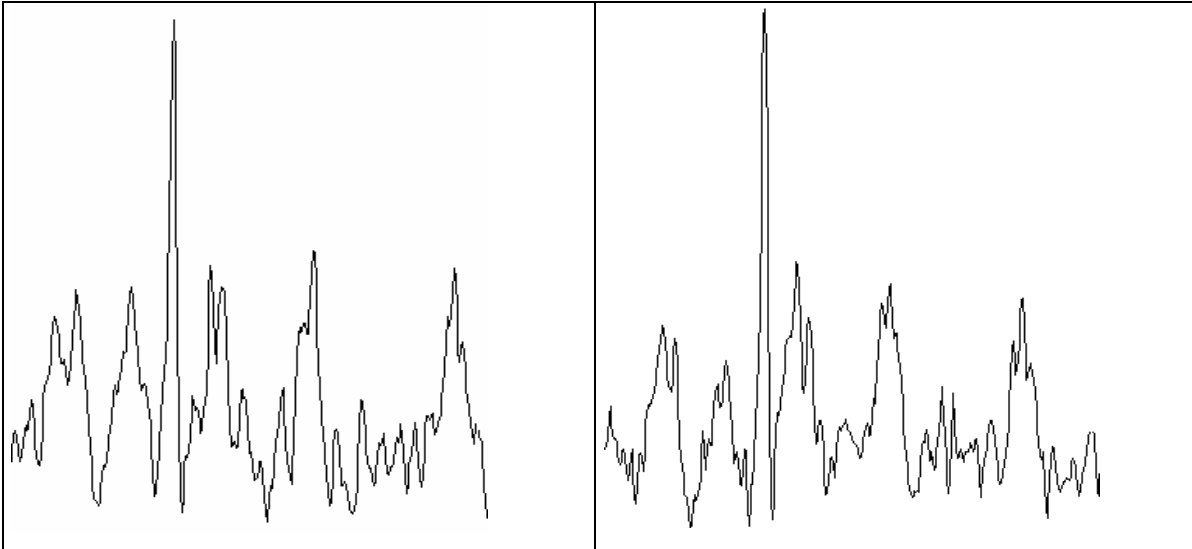


Abb. 3.13 a: AKE ^{31}P -MR-Spektrum vor Operation (bei AS)

Abb. 3.13 b: ^{31}P -MR-Spektrum einer gesunden Person

3.3 Zusammenhang zwischen Bildgebung und spektroskopischen Werten

Nach Betrachtung aller für diese Arbeit gesammelten spektroskopischen Ergebnisse und den Daten der Bildgebung zusammen, wurden mehrere Zusammenhänge zwischen den einzelnen Werten gefunden. Die PCr-Konzentration korrelierte dabei in hohem Grade positiv mit der ATP-Konzentration und positiv mit dem mittels SLOOP ermittelten Metabolitenverhältnis von PCr zu ATP. Zwischen dem mittels AMARES berechneten PCr/ATP und der PCr-Konzentration wurde jedoch kein signifikanter Zusammenhang gefunden. Die ATP-Konzentration korrelierte gering negativ mit ESV. Zudem korrelierte die ATP-Konzentration positiv mit SV und EF. Zwischen dem mittels SLOOP und AMARES ermittelten Verhältnissen von PCr zu ATP konnten ebenfalls positive Korrelationen entdeckt werden. Das mittels SLOOP berechnete Metabolitenverhältnis zeigte eine negative Korrelation mit der linksventrikulären Masse. Die Bildgebung wies positive Korrelationen zwischen linksventrikulärer Masse und SV, zwischen EDV und ESV und zwischen SV und EF auf. Eine negative Korrelation konnte zwischen EF und EDV bzw. ESV beobachtet werden. Folgende Tabellen (Tab. 3.34 - 3.35) zeigen die eben genannten Zusammenhänge, wobei auch hier ausschließlich Parameter mit signifikanten Korrelationen aufgeführt wurden.

Parameter	Korrelation mit	Korrelationskoeffizient
PCr	ATP	0,70
	SLOOP PCr/ATP	0,52
ATP	ESV	- 0,35
	SV	0,46
	EF	0,41
SLOOP PCr/ATP	AMARES PCr/ATP	0,26
	Masse	- 0,32

Tab. 3.34: Korrelationen zwischen spektroskopischen Parametern und Daten der Bildgebung

Parameter	Korrelation mit	Korrelationskoeffizient
Masse	SV	0,42
EDV	ESV	0,95
	EF	- 0,78
ESV	EF	- 0,94
SV	EF	0,33

Tab. 3.35: Korrelationen zwischen den Daten der Bildgebung

4 Diskussion

4.1 **Hypertrophie als Adaptionmechanismus bei Aortenklappenvitien**

4.1.1 **Ausgangslage des kardialen Energiestoffwechsels vor Klappenersatz**

Erkrankungen der Aortenklappen werden bisher nach morphologischen bzw. funktionellen Parametern wie z.B. linksventrikuläre Volumina und Durchmesser, Regurgitationsfraktion, Stenosegradient über der Aortenklappe, Klappenöffnungsfläche oder Ejektionsfraktion beurteilt. Eine Einstufung anhand von Veränderungen des myokardialen Energiestoffwechsels - der vor allem durch die energiereichen Phosphate (HEP) PCr und ATP und das Verhältnis von PCr/ATP repräsentiert wird - sind derzeit noch nicht üblich. Die MR-Tomographie stellt hierbei eine interessante Methode zur nicht-invasiven Diagnostik von Herzklappenvitien dar. So bietet die Kombination von ^{31}P -MR-Spektroskopie und MR-Bildgebung eine elegante, nicht-invasive Möglichkeit, neben Aussagen über morphologische Veränderungen am Herzen auch Abweichungen im myokardialen Energiestoffwechsel zu beurteilen. Conway et al. [56] zeigten 1991 als erste, dass bei Patienten mit Aortenklappenvitien eine signifikante Abnahme des PCr/ATP mit Hilfe von ^{31}P -MRS zu erkennen ist. Dabei wurde bei den Patienten ein PCr/ATP von $1,1 \pm 0,32$ ermittelt, während eine Gruppe von gesunden Probanden ein PCr/ATP von $1,56 \pm 0,15$ aufwies. Neubauer et al. [48] untersuchten eine Gruppe von 22 Patienten mit Aortenklappenfehlern mittels ^{31}P -MRS. Das Verhältnis von PCr zu ATP der Patienten war mit $1,64 \pm 0,09$ gegenüber dem PCr/ATP der gesunden Probanden mit $2,02 \pm 0,11$ ebenfalls signifikant reduziert. Eine Aufteilung nach der Vitienart zeigte jedoch, dass nur die Patienten mit AS, also mit einer Druckbelastung des linken Ventrikels, ein signifikant niedrigeres PCr/ATP aufwies ($1,55 \pm 0,12$), wohingegen eine Volumenbelastung, wie sie bei der AI auftritt, keine signifikante Veränderung des Energiestoffwechsels hervorzurufen schien; hier konnte auch kein signifikant erniedrigtes PCr/ATP beobachtet werden. Eine ähnliche Beobachtung machten Beyerbach et al. [47], die bei 18 Patienten mit AS ebenfalls ein signifikant niedrigeres PCr/ATP zeigten ($1,24 \pm 0,17$ gegenüber $1,43 \pm 0,14$ der Kontrollgruppe).

Janati-Idriss et al. [43] kamen nach einer Untersuchung von Ratten mit aufgrund von Volumen- bzw. Drucküberlastung hypertrophierten Herzen zu dem Ergebnis, dass sich die mitochondriale Funktion sowohl bei Volumenbelastung, als auch bei Druckbelastung änderte, trotz einer adäquaten Cytosol-Oxygenierung. Die Respirationsrate war bei den Zellen der volumenüberlasteten Herzen erhöht, während sie bei drucküberlasteten Herzen unverändert blieb. Daraus schloss der Autor, dass Hypertrophie Veränderungen des myokardialen Metabolismus verursache, welche wiederum zu anhaltenden Modifikationen der mitochondrialen Funktion führen könnten. Die Anpassung an die Hypertrophie verursachenden Ereignisse geschehe somit auf mitochondrialer Ebene. Im Gegensatz dazu fanden Gibbs et al. [73] bei einem ähnlichen Versuch mit Kaninchen u.a. eine gleichbleibende Herzarbeit, eine unveränderte Ca^{2+} -abhängige ATPase und keine Veränderung der Myosin-Isoenzym-Profile, woraus sie schlossen, dass Volumenüberladung keine wesentlichen energetischen Veränderungen verursachten.

In der vorliegenden Studie wurden nun neben dem Metabolitenverhältnis erstmalig mittels ^{31}P -MRS auch die Absolutwerte, das heißt die Konzentrationen von PCr und ATP bei Patienten vor und nach Aortenklappenersatz untersucht. Das hat den großen Vorteil, dass gleichartige Veränderungen von PCr und ATP detektiert und entsprechend beurteilt werden können, während der Quotient der beiden Metabolite dabei eventuell unverändert bleibt und so eine unveränderte Stoffwechsellage vortäuscht. Es ergaben sich nun entsprechend den vorangegangenen Studien niedrigere Werte für PCr/ATP (SLOOP $1,28 \pm 0,26$; AMARES $1,27 \pm 0,42$), die zum Teil nur 87% des Normalwertes entsprachen. Dabei betrug bei den Patienten vor allem die PCr-Konzentration nur 83% im Vergleich zur PCr-Konzentration gesunder Probanden, während die Konzentration von ATP 94% des Vergleichwertes gesunder Probanden erreichte. Aufgrund der relativ kleinen Gruppenzahl konnte ein Signifikanzniveau jedoch nicht erreicht werden. Auch eine Unterteilung nach AS und AI ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollgruppe. Doch lagen bei Patienten mit AS die Konzentrationen von PCr und ATP tendentiell höher als bei Patienten mit AI. Dieses Ergebnis steht scheinbar im Widerspruch zu den von Neubauer et al. [48] und Beyerbacht et al. [47] gemachten Beobachtungen, bei denen vor allem Patienten mit AS Veränderungen des Herzstoffwechsels erkennen ließen. Jedoch konnten die genannten Autoren nur das Metabolitenverhältnis untersuchen nicht aber Veränderungen der Absolutkonzentrationen von PCr und ATP. So war nämlich auch in dieser Studie das mittels SLOOP gemessene PCr/ATP bei AS tendentiell niedriger als bei AI, was mit den gerade genannten Beobachtungen übereinstimmt. Ein erniedrigtes ATP

könnte aber, solange PCr nicht ebenfalls reduziert ist, ein relativ hohes Metabolitenverhältnis verursachen und somit eine bessere Stoffwechsellage vortäuschen, als tatsächlich vorliegt. So beobachteten auch Zhang et al. [49] bei linksventrikulärer Hypertrophie eine stärkere Reduktion von ATP als von PCr.

Nach einer Unterteilung gemäß der NYHA-Klassifizierung zeigten die Patienten mit NYHA-Grad III eine um 40% signifikant reduzierte PCr-Konzentration im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und - nicht signifikant - gegenüber den Patienten mit NYHA-Grad II. Letztere wiesen dagegen, verglichen mit den Werten der Kontrollgruppe, keine niedrigere PCr-Konzentration auf. Vielmehr konnte bei Patienten mit NYHA-Grad II eine höhere ATP-Konzentration beobachtet werden. Vielleicht steht diese Konzentrationserhöhung im Zusammenhang mit dem erhöhten Herzgewicht bei Aortenklappenvitien, auch wenn hier keine signifikante Korrelation zwischen Myokardmasse und ATP-Konzentration gefunden wurde. Zudem bestand eine negative Korrelation zwischen NYHA-Grad und ATP ($r = -0,64$), so dass die erhöhte ATP-Konzentration bei AKE wohl eher auf der statistischen Unsicherheit bei der relativ kleinen Gruppe ($n = 15$) beruht, zumal ja schon eine reduzierte ATP-Konzentration bei AS gezeigt wurde [49].

Eine nähere Betrachtung der Ergebnisse zeigte passend zu den genannten Ergebnissen auch eine signifikante negative Korrelation zwischen dem NYHA-Grad und dem PCr/ATP. Auch die EF korrelierte positiv mit den Konzentrationen von PCr und ATP ($r=0,6$). Diese Beobachtungen zeigen deutlich an, dass der myokardiale Energiestoffwechsel bei Patienten mit Aortenklappenvitien mit steigendem Krankheitsgrad zunehmend beeinträchtigt wird. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Neubauer et al. [48], die ebenfalls nur bei Patienten mit NYHA-Grad III ein signifikant reduziertes Metabolitenverhältnis fanden. Zhang et al. [49] konnten mittels ^{31}P -MRS bei einem Tierversuch mit 8 gesunden Hunden und 12 Hunden mit schwerer linksventrikulärer Hypertrophie aufgrund einer Aortenligatur eine um 58% reduzierte PCr-Konzentration und eine um 42% reduzierte ATP-Konzentration in den hypertrophierten Herzen aufweisen, wobei die pathologischen Werte proportional zum Grad der linksventrikulären Hypertrophie waren. Die Veränderungen wurden auch durch einen nach Adenosinabgabe erhöhten Blutfluss nicht korrigiert. Hypoperfusion scheint somit nicht für die metabolischen Veränderungen verantwortlich zu sein. Peyton et al. [74] veröffentlichten 1982 eine Studie, in der 10 Patienten mit schwerer linksventrikulärer Hypertrophie aufgrund von AS, aber mit normalen Koronararterien untersucht wurden. Sie verglichen

nach intraoperativer Biopsieentnahme den intramyokardialen ATP-Gehalt des linken Ventrikels mit Proben von Patienten ohne Herzhypertrophie oder koronare Gefäßveränderungen. Letztere wiesen subendokardial eine höhere ATP-Konzentration auf als subepikardial. Bei hypertrophiertem Myokard war dieses Verhältnis jedoch umgekehrt, und die ATP-Konzentration subendokardial niedriger als subepikardial. Der Grund für den gestörten Energiestoffwechsel wurde in einer inadäquaten O₂-Versorgung des Subendokards bzw. in einer erhöhten Sensitivität des Subendokards gegenüber Ischämie bei Zuständen mit linksventrikulärer Hypertrophie gesehen, die in darauffolgenden Arbeiten weiter belegt werden konnte [49,74,75]. Mit der ³¹P-MRS kann bei einer Feldstärke von 1,5 T leider nicht zwischen Endo- und Epikard unterschieden werden. Veränderungen der HEP können nur im gesamten Myokard erfaßt werden. Oben genannte Untersuchungen zeigen aber, dass auch so Störungen des Energiestoffwechsels sichtbar werden. Jedoch kann die ³¹P-MRS bei einer Feldstärke von 4 T Endo- vom Epikard abgrenzen, so dass künftige Untersuchungen unter diesen Bedingungen auf noch bessere Analysen des myokardialen Stoffwechsels hoffen lassen.

4.1.2 Metabolische Veränderungen nach Klappenersatz

Vor allem für den klinischen Einsatz wäre es interessant, wenn man den richtigen Zeitpunkt für einen Aortenklappenersatz finden bzw. das „outcome“ der Operation vorhersehen könnte. Bisher galt, die Operation durchzuführen, sobald Symptome wie Synkopen, Angina pectoris oder Belastungsdyspnoe auftraten oder bei beginnender Dekompensation des linken Ventrikels. Henry et al. [76] beobachteten 1980 bei einer Gruppe von fünfzig Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz, dass die Patienten mit niedrigeren linksventrikulären Abmessungen und mit besserer Verkürzungsfraction eine günstigere Prognose nach einer Klappenoperation hatten, als Patienten mit schlechteren präoperativen Ausgangswerten. Dabei korrelierte die postoperative Letalität stark mit den eben genannten Parametern. Carabello et al. [77], bei denen Patienten mit besseren Ausgangslagen entsprechend bessere Ergebnisse nach einem Aortenklappenersatz aufwiesen, konnten damit ebenfalls eine Beziehung zwischen präoperativen endsystolischen Parametern und postoperativem Ergebnis erkennen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass vor allem die endsystolischen Parameter etwas über die Prognose nach Klappenersatz aussagen könnten.

In der vorliegenden Arbeit korrelierte die postoperative Verbesserung der PCr-Konzentration mit dem präoperativ ermittelten NYHA-Grad in dem Sinne, dass Patienten mit höherem NYHA-Grad einen geringeren Anstieg der PCr-Konzentration aufwiesen.

Einen großen Einfluß auf die postoperative Veränderung der ATP-Konzentration und dem Verhältnis von PCr/ATP hatten zudem die präoperative Masse des linken Ventrikels und die linksventrikulären Volumina EDV, ESV, SV und die EF. Patienten mit höherem Ausgangswert der genannten Parameter wiesen postoperativ geringere Anstiege des Metabolitenverhältnisses auf ($r = -0,8$). Demnach zeigte sich auch eine signifikante Zunahme des SLOOP PCr/ATP bei Patienten mit präoperativ niedrigerem ESV ($p < 0,05$). Signifikant stieg auch das mittels SLOOP berechnete Metabolitenverhältnis bei Patienten mit einer höheren präoperativen Ejektionsfraktion an ($p < 0,01$).

Ähnlich wie die PCr-Veränderungen postoperativ verhielt sich auch der postoperative Anstieg des ATP, welches ebenfalls signifikant negativ mit der linksventrikulären Masse ($r = -0,7$), mit dem ESV ($r = -0,7$) und dem SV ($r = -0,6$) korrelierte. Daraus lässt sich schließen, dass vor allem Patienten mit einer besseren Ausgangslage von einer Operation profitieren.

Die ATP-Konzentration nahm bei den Patienten mit anfangs höherem ATP nach der Klappenoperation signifikant um 26% ab, nicht jedoch bei den Patienten mit anfangs niedrigerer ATP-Konzentration. Eine hinreichende Erklärung für diese geringe ATP-Änderung konnte nicht gefunden werden, jedoch zeigte sie sich auch bei Patienten mit präoperativ höherer EF, bei denen die ATP-Konzentration postoperativ ebenfalls signifikant abfiel ($p < 0,05$). Vielleicht stellt die Abnahme der Myokardmasse eine mögliche Erklärung für die Konzentrationsabnahme dar. Möglicherweise kommt es aber auch bei der Auswertung mit SLOOP zu einer Kontamination des Spektrums mit Signal aus ventrikulärem Blut, und somit zu falsch gemessenen ATP-Konzentrationen.

Insgesamt zeigten sich zwar keine signifikanten Hinweise darauf, dass günstige mittels ^{31}P -MRS gemessene präoperative Werte des Energiestoffwechsels zu postoperativ „besseren“ Ergebnissen führen, jedoch passen die ermittelten tendentiellen Anstiege von PCr/ATP zu den Beobachtungen vorausgegangener Veröffentlichungen, bei denen ebenfalls nach Klappenersatz eine Erhöhung des Metabolitenverhältnisses auftrat [11,47]. Denn wurden alle Patienten zusammen betrachtet, so konnten in der ersten Untersuchung nach der Operation eine Zunahme von PCr/ATP um bis zu 27% - je nach Auswertemethode - ermittelt werden, wohingegen die einzelnen Konzentrationen von PCr und ATP zunächst

um 6% (PCr) bzw. 16% (ATP) abfielen. So scheint auch die Ermittlung der Absolutwerte von PCr und ATP keine zusätzliche Information für die Beurteilung des myokardialen Metabolismus bei Klappenvitien zu liefern.

Nach Klappenersatz fallen Volumen- bzw. Druckbelastung des Myokards weg, der durch den erhöhten Wandstress beeinträchtigte Energiestoffwechsel [43,49,75] kann sich bei jetzt normalen Verhältnissen wieder erholen und sich in einer Normalisierung, oder zumindest einer Zunahme der energiereichen Phosphate bemerkbar macht. Es gibt aber bis jetzt nur wenige Studien, die sich mit den metabolischen Veränderungen nach einem Klappenersatz beschäftigt haben und so weit bekannt keine, in der die Konzentrationen von PCr und ATP im einzelnen untersucht wurden. Möglicherweise ist die Abnahme der Metabolitenkonzentrationen in unserer Studie mit einer Abnahme der linksventrikulären Masse gekoppelt. Dem widerspricht jedoch das Fehlen eines statistischen Zusammenhangs zwischen Masse und den Konzentrationen von PCr und ATP. In der vorliegenden Arbeit zeigte die Masse des linken Ventrikels lediglich eine geringe negative Korrelation mit SLOOP PCr/ATP ($r = -0,33$).

4.1.3 Unterschiede zwischen Aortenklappenstenose und -insuffizienz

In der vorliegenden Arbeit wiesen Patienten mit AI eine 26% signifikant höhere linksventrikuläre Masse im Vergleich zu Patienten mit AS auf. Auch die Volumina (SV, ESV, EDV) waren 1,5 bis 2,5fach größer als die entsprechenden Werte der Patienten mit AS, wohingegen die EF zwar bei Insuffizienz der Aortenklappe niedriger, dieser Unterschied aber nicht signifikant war. Diese Ergebnisse stimmen mit denen früherer Publikationen [48,78,79] überein und entsprechen den pathophysiologischen Vorgängen bei Volumen- bzw. Druckbelastung des Herzens. Dabei führt ein anhaltend hoher Druck, wie er bei AS vorkommt, zu einer konzentrischen, eine Volumenbelastung (Klappeninsuffizienz) zu einer exzentrischen Hypertrophie des Herzens. Die Wanddicke nimmt bei Drucküberlastung im Vergleich zum Ventrikelvolumen inadäquat zu, das „Wand-zu-Radius“-Verhältnis ist gegenüber gesunden Personen erhöht, wobei bei Volumenüberlastung dieses Verhältnis normal bleibt. Da aber bei beiden Hypertrophiemechanismen die Herzgröße insgesamt steigt, und zwar bei Volumenbelastung in größerem Maße, ist auch verständlich, warum bei AI höhere Ventrikelvolumina gefunden werden als bei AS.

4.1.4 Morphologische und funktionelle Veränderungen nach Klappenersatz

Nach Aortenklappenoperation kommt es rasch zu einer Besserung der linksventrikulären Abmessungen und Funktionsparameter, während die Rückbildung der Herzhypertrophie über Jahre hinweg fort dauert. In mehreren früheren Studien konnten diese Veränderungen nachgewiesen, und somit der Nutzen eines Klappenersatzes aufgezeigt werden. So beobachteten Henry et al. [76] bei AI innerhalb der ersten drei Wochen postoperativ eine Besserung der enddiastolischen Abmessungen, später zeigten sich keine größeren Änderungen mehr. Auch in einer Studie von Monrad et al. [78] traten diese frühen Veränderungen auf. Doch auch noch bis zu zehn Jahre nach der Operation konnten hier Verbesserungen der Herzfunktion nachgewiesen werden; so waren die EF und der cardiac-index noch einmal im Vergleich zu der ersten postoperativen Untersuchung angestiegen. Die anfänglich stark erhöhte Myokardmasse, die schon in der frühen postoperativen Phase gesunken war, zeigte nun keinen Unterschied mehr gegenüber Normwerten. Bei Taniguchi et al. [80] fielen außer dem enddiastolischen auch das endsystolische Volumen postoperativ ab.

Auch bei uns ließ sich eine deutliche Abnahme der linksventrikulären Masse um 19% nach durchschnittlich vier Monaten und noch einmal um 4% nach etwa einem Jahr postoperativ beobachten. ESV und EDV nahmen ebenfalls signifikant postoperativ ab, wohingegen SV keine signifikante - wenn auch eine tendentielle - Abnahme aufwies. Dabei handelte es sich vor allem um die Patienten mit AI, bei denen Verbesserungen dieser Parameter zu beobachten waren. Nach einer Trennung entsprechend den Krankheitsbildern - AS bzw. AI - kam es bei AI zusätzlich zu einer signifikanten Zunahme der EF, nicht aber bei Patienten mit AS. Diese zeigten keinerlei Veränderungen der Funktionsparameter (EDV, ESV, SV, EF), jedoch nahm die Masse ebenfalls signifikant ab. Bei der letzten postoperativen Untersuchung hatten sich die morphologischen bzw. funktionellen Parameter soweit verbessert, dass der präoperativ signifikante Unterschied zwischen Patienten mit AI und AS nicht mehr zu erkennen war.

Beyerbacht et al. [47] konnten ebenfalls nach Klappenersatz bei AS eine Abnahme der Masse innerhalb des ersten postoperativen Jahres beobachten. Die enge Kopplung von Hypertrophie und myokardialer Funktion zeigte sich in den ebenfalls absinkenden diastolischen linksventrikulären Abmessungen und einer Zunahme der Kontraktilität.

4.1.5 Zusammenfassung Aortenklappenvitien

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang zu denen früherer Studien und tragen somit zu einem besseren Verständnis der metabolischen, funktionellen und morphologischen Veränderungen nach Klappenersatz bei. In unserer Studie zeigten wir jedoch erstmalig ein follow-up mit einer frühen und einer späten postoperativen Untersuchung, deren Ergebnisse mit Hilfe einer Kombination von ^{31}P -MRS und MRI ausgewertet wurden. Dabei konnten mittels MRI eindeutige Hinweise auf postoperative Verbesserungen nachgewiesen werden, nicht jedoch mit Hilfe der ^{31}P -MRS. Es scheint auch so, als ob die Absolutwerte von PCr und ATP nicht sensitiver als das Metabolitenverhältnis auf Veränderungen des myokardialen Stoffwechsels hinweisen. Jedoch konnten in der vorliegenden Studie aus technischen Gründen nur bei einer relativ geringen Anzahl von Patienten die Konzentrationen von PCr und ATP bestimmt werden, während das Metabolitenverhältnis von allen Patienten vorlag.

Um in Zukunft eine optimale Bestimmung des günstigsten Operationszeitpunkt bzw. eine Prognose und Überwachung des postoperativen Verlaufs durch Analyse des myokardialen Energiestoffwechsel in Kombination mit den Ergebnissen der konventionellen diagnostischen Methoden zu ermöglichen sind noch weitere Studien nötig. Dabei könnte die ^{31}P -MRS bei 4 T vielleicht genauere Ergebnisse erzielen, da hier, wie schon angesprochen, zwischen Epi- und Endokard unterschieden werden kann.

4.2 DCM

4.2.1 Metabolische Ausgangslage vor Studienbeginn

In den vergangenen Jahren zeigten mehrere Publikationen, dass bei Herzmuskelerkrankungen mit Hilfe der ^{31}P -MRS Änderungen des Energiestoffwechsels aufgedeckt werden können. Schon 1985 untersuchten Whitman et al. [81] ein 8 Monate altes Mädchen mit angeborener Kardiomyopathie mittels ^{31}P -MRS. Dabei zeigten sich - neben einem massiv vergrößertem Herz - Störungen im Energiestoffwechsel des Herzens dadurch, dass das Verhältnis von PCr/Pi auf die Hälfte des entsprechenden Wertes eines gesunden Kindes reduziert war. Neben Veränderungen des Myokards konnte auch ein veränderter Energiestoffwechsel der Skelettmuskulatur beobachtet werden. In den folgenden Jahren erschienen eine Reihe von Veröffentlichungen, bei denen ähnliche

Veränderungen beschrieben wurden. Neubauer et al. [63] konnten nach ^{31}P -MRS-Untersuchungen von 19 Patienten mit DCM der NYHA-Klassen II-IV ein mit $1,78 \pm 0,51$ geringeres PCr/ATP-Verhältnisses im Vergleich zu gesunden Probanden (PCr/ATP $1,95 \pm 0,45$) entdecken. Solange nicht entsprechend der NYHA Schweregrade unterschieden wurde, war das Ergebnis jedoch nicht signifikant verschieden. Nach einer Unterteilung in Patienten mit NYHA $\geq \text{III}^\circ$ bzw. $< \text{III}^\circ$ zeigten Patienten mit schwerer DCM (NYHA $\geq \text{III}^\circ$) aber eine deutliche, signifikante Reduktion von PCr/ATP ($1,44 \pm 0,52$), wohingegen Patienten mit milder DCM unveränderte PCr/ATP-Werte aufwiesen. Dabei bestand eine hochsignifikante Korrelation zwischen NYHA-Klasse und dem Metabolitenverhältnis PCr/ATP ($r=0,6$). Zwischen den linksventrikulären Funktionsparametern Ejektionsfraktion bzw. Verkürzungsfraktion und dem Verhältnis von PCr/ATP zeigte sich dagegen keine Korrelation. Zu einem anderen Ergebnis kamen Auffermann et al. [60] nach einer Untersuchung von 13 Patienten mit Herzinsuffizienz bei Kardiomyopathie. Deren PCr/ATP-Wert war mit $1,51 \pm 0,08$ nicht signifikant reduziert im Vergleich zu gesunden Probanden mit einem PCr/ATP von $1,54 \pm 0,04$. Doch ergaben sich für Patienten mit DCM in der selben Untersuchung signifikant erhöhte Werte für PDE/PCr ($0,8 \pm 0,07$ vs. $0,54 \pm 0,1$) und PDE/ATP ($1,19 \pm 0,1$ vs. $0,84 \pm 0,08$) gegenüber Normwerten, woraus die Autoren schlossen, dass ein erhöhtes PDE ein Marker für ein funktionell eingeschränktes Arbeitsmyokard sein könnte. In anderen Studien konnten z.T. ebenfalls erhöhte Werte für PDE/ATP gefunden werden [63]. Zu einem ähnlichem Ergebnis kamen de Roos et al. [82], die bei einer Gruppe von 9 Patienten mit DCM nach einer ^{31}P -MRS-Untersuchung kein signifikant niedrigeres PCr/ATP gegenüber Vergleichswerten von gesunden Personen entdeckten ($1,52 \pm 0,58$ vs. $1,65 \pm 0,26$), auch wenn einige DCM Patienten ein individuell niedrigeres PCr/ATP verglichen mit gesunden Kontrollpersonen aufwiesen. Die Messung der energiereichen Phosphate wird aber gerade bei DCM durch die sehr dünne Herzwand beeinträchtigt, so dass es einerseits leicht zu relativ starken Blutkontaminationen kommen kann, wie es auch bei der genannten Studie der Fall war. Die Aussagekraft des Endergebnisses ist dadurch trotz nachträglicher Blutkorrektur möglicherweise eingeschränkt. Andererseits enthält der für die spektroskopische Untersuchung gewählte Herzwandausschnitt möglicherweise überhaupt nicht genügend suffizientes Myokard, um ein hinreichend beurteilbares Spektrum zu erzeugen. Hier sind Verfahren im Vorteil, bei denen nicht nur ein kleiner Ausschnitt, sondern die gesamte Herzwand beurteilt werden kann. Bei SLOOP [69-71,83], einer Methode, die erst in den letzten Jahren entwickelt und

in der vorliegenden Arbeit erfolgreich eingesetzt wurde, sind dünne Kammerwände ein geringeres Problem, da bei diesem Verfahren mit Hilfe von den anatomischen Strukturen angepassten „Voxeln“ das gesamte Myokard und nicht mehr nur ein geometrisch geformter Ausschnitt beurteilt wird. Ein weiterer Vorteil von SLOOP ist zudem, dass nun auch die Konzentrationen der einzelnen HEP (PCr, ATP) gemessen werden können, und so nicht mehr allein auf das Verhältnis von PCr/ATP zurückgegriffen werden muss. Denn bei Zuständen, bei denen sich PCr und ATP gleichsinnig verändern, bleibt das Verhältnis beider gleich, auch wenn eventuell schon stark reduzierte (bzw. erhöhte) Konzentrationen der einzelnen Metabolite vorliegen. Das zeigte sich deutlich in der vorliegenden Arbeit. Hier wiesen Patienten mit DCM eine signifikant reduzierte PCr-Konzentration auf, die nur 73% des Vergleichswertes von gesunden Probanden (mit gleicher Altersverteilung) entsprach. Aber auch die ATP-Konzentration betrug nur 74% des Kontrollwertes; dementsprechend war das Verhältnis von mit Hilfe von SLOOP berechnetem PCr zu ATP in der Patientengruppe nicht niedriger als in der Kontrollgruppe ($1,42 \pm 0,37$ vs. $1,49 \pm 0,5$). Andererseits konnte mittels AMARES, das in ähnlicher Weise schon in vorausgegangenen Studien erfolgreich angewendet wurden [11,48,50,63], ein signifikant reduziertes Metabolitenverhältnis ermittelt werden, welches im Einklang mit den Ergebnissen zuvor genannter Veröffentlichungen steht ($1,18 \pm 0,38$ vs. $1,47 \pm 0,51$; $p < 0,05$). Es wurde aber in unserer Studie keine Aufteilung nach der NYHA-Klassifizierung vorgenommen, da alle Patienten, bei denen der Grad der Herzinsuffizienz bekannt war, dem NYHA-Grad II entsprachen. Der relativ große Unterschied zwischen den beiden Auswerteverfahren SLOOP und AMARES bleibt zunächst ungeklärt. Möglicherweise ist SLOOP sehr sensitiv für die Berechnung der Konzentrationen von PCr bzw. ATP, jedoch weniger sensitiv, wenn es für die Bestimmung des Metabolitenverhältnisses eingesetzt wird. Andererseits könnte die dünne Herzwand bei Patienten mit DCM und die damit verbundene Blutkontamination des Spektrums zu einem erhöhtem Signal für ATP führen, welches wiederum zu einem stärker reduziertem PCr/ATP beiträgt, als tatsächlich vorhanden ist. Weitere Untersuchungen sollten diese Probleme klären.

Aber nicht nur gegenüber herzgesunden Personen, sondern auch im Vergleich zu Patienten mit sekundärer Herzhypertrophie aufgrund von Aortenklappenvitien wiesen die Patienten mit DCM Unterschiede auf. Bei den spektroskopischen Ergebnissen zeigte sich ein signifikant niedrigeres ATP ($4,41 \pm 0,9$ [mmol/kg wt.] vs. $5,3 \pm 1,5$ [mmol/kg wt.]). Dies

könnte mit der bei Aortenklappenfehlern um 26 % signifikant erhöhten durchschnittlichen Myokardmasse gegenüber dem Wert bei DCM zusammenhängen. Die Konzentration von PCr und das Metabolitenverhältnis unterschieden sich jedoch nicht signifikant. Dagegen zeigten alle Volumina (ESV, EDV, SV) bei DCM signifikant schlechtere Werte, ebenso die EF.

4.2.2 Auswirkungen der Therapie mit β -Blockern

4.2.2.1 Veränderungen des myokardialen Energiestoffwechsels

Neubauer et al. [63] waren die ersten, die die metabolischen Veränderungen von Patienten mit DCM nach Therapie mit β -Blockern spektroskopisch untersuchten. Dabei wurde bei 6 Patienten nach einer 12 ± 6 Wochen dauernden Therapieperiode mittels ^{31}P -MRS ein signifikanter Anstieg von PCr/ATP beobachtet (von $1,51 \pm 0,32$ auf $2,15 \pm 0,27$; $p < 0,01$). Auch der Schweregrad der Herzinsuffizienz sank nach regelmäßiger Einnahme von β -Blockern ab - ausgedrückt durch ein Abfallen des NYHA-Grades um 0,8 versus 0,3 Stufen unter Placebo.

In der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls eine Verbesserung der NYHA-Klassifizierung bei Patienten mit β -Blocker beobachtet werden. Während die Patienten aus der Kontrollgruppe im Verlauf der Studie keine Veränderungen der NYHA-Klasse zeigten, konnten sich zwei Patienten nach β -Blocker Gabe von NYHA III° auf NYHA II° verbessern. Aber nicht nur objektive Parameter, sondern auch die subjektiv empfundene Lebensqualität verbesserte sich nach β -Blocker Therapie deutlich. Der Punktwert des „Minnesota Living with Heart Failure“ - Fragebogens verringerte sich dabei mit β -Blocker signifikant von anfangs $20,3 \pm 6,1$ auf 13 ± 7 ($p < 0,05$), während sich die Lebensqualität - gemessen am Punktwert des Fragebogens - unter Placebo-Gabe stetig verschlechterte.

Wohl zum erstenmal wurde in unserer Studie nun, neben dem Metabolitenverhältnis PCr/ATP, auch die Entwicklung der Absolutkonzentrationen von PCr und ATP unter β -Blocker-Therapie spektroskopisch untersucht. Dabei zeigte sich schon nach ca. 6 Monaten eine signifikant höhere PCr-Konzentration bei Patienten mit β -Blocker-Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieser Unterschied blieb bis zum Ende der Studie - nach etwa 12 Monaten - bestehen. Dabei konnte unter β -Blocker Gabe eine tendentielle Zunahme der PCr- und ATP-Konzentration um bis zu 44% (PCr) bzw. 25% (ATP) beobachtet werden. Im Gegenzug wiesen die Patienten mit Placebo tendentiell abnehmende Konzentrationen auf. Dies wurde vor allem deutlich bei PCr, das bis auf 75%

des Anfangswertes absank, konnte aber auch bei ATP beobachtet werden, dessen durchschnittliche Konzentration sich um 20% reduzierte. Bei der statistischen Bewertung der, in den einzelnen Untersuchungen mit je zwei Auswerteverfahren bestimmten, Metabolitenverhältnisse konnten zwar keine eindeutigen Verläufe beobachtet werden, doch weist das mittels SLOOP berechnete PCr/ATP einen tendentiellen Anstieg bei den Patienten mit β -Blocker auf, der bei der Kontrollgruppe so nicht erkennbar wird.

Nachdem schon aus früheren Studien die günstige Einwirkung von β -Blockern auf Patienten mit Herzinsuffizienz - sei es eine Herzinsuffizienz aufgrund einer ischämischen Myokardschädigung oder aufgrund einer nicht-ischämischen Schädigung wie bei DCM - bekannt war [84-90], konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass eine Langzeittherapie mit β -Blockern - in diesem Fall Bisoprolol - bei Patienten mit DCM einen positiven Effekt auf den Energiemetabolismus des Myokards hat. Dabei wurden erstmals systematisch die morphologischen bzw. funktionellen Veränderungen in Zusammenhang mit den Veränderungen des myokardialen Energiestoffwechsels analysiert.

So kommt es bei β -Blocker Gabe in erster Linie zu einer Abnahme der Herzfrequenz, die umso größer ist, je schwerer die Herzinsuffizienz ist [84,86]. Um die Art der Einwirkung von β -Blockern auf den Energiestoffwechsel zu verstehen, muss man sich verdeutlichen, welche Reaktionen in Myozyten überhaupt zur Aufrechterhaltung der Herzaktionen ablaufen. Wichtigstes Substrat für alle energieabhängigen Abläufe ist das in den Mitochondrien gebildete ATP. Kreatin spielt als Transportmolekül der HEP ebenfalls eine wichtige Rolle (vgl. Lohmann Gleichung, Gl. 1.1). Bei Herzinsuffizienz kommt es zu einem Absinken der HEP. So wurde bei DCM eine verminderte Expression des Kreatintransporters, der Kreatin aus dem Serum in die Herzmuskelzelle transportiert, und zugleich eine reduzierte intrazelluläre Kreatinkonzentration beobachtet [62,91,92]. Als Folge ist eine Verringerung der Konzentrationen von PCr und ATP erklärbar. Zwar scheint eine erhöhte Herzfrequenz ein eher schwacher akuter metabolischer Stimulus zu sein, jedoch zeigten frühere Studien, dass eine anhaltende Senkung der Herzfrequenz günstige Auswirkungen auf den Energiestoffwechsel hat [50,63]. Dies ist vielleicht auf einen „anti-ischämischen“ Effekt der Herzfrequenzsenkung zurückzuführen [88]: so ist bei niedrigerer Herzfrequenz die Diastolendauer länger, und damit die Zeit, in der Blut zur Versorgung des Myokards durch die Koronararterien fließen kann. Gerade bei dilatierten Herzen mit reduzierten Energiereserven könnte das eine wichtige Rolle bei der Verbesserung der kardialen Funktion spielen. So scheint nämlich bei DCM vor allem das Zusammenwirken von erschöpften Energiereserven und erhöhter Herzfrequenz zu einer verminderten

Kontraktilität zu führen. Nach β -Blocker Gabe konnte aber eine Erholung der am Energiestoffwechsel beteiligten Enzyme, wie z.B. der Kreatinkinase, beobachtet werden, was zusammen mit der reduzierten Herzfrequenz zu einer Verbesserung der Herzfunktion führt [90]. Zudem ist bei Patienten mit DCM der sogenannte „Bowditch-Effekt“ aufgehoben: bei gesunden Menschen führt eine Steigerung der Herzfrequenz zur erhöhten Kontraktilität, während es bei DCM mit zunehmender Herzfrequenz zu einer Abnahme der Kontraktilität kommt [88]. Als Erklärung dient hier eine bei Myokardhypertrophie auftretende Verminderung der Ca^{2+} -abhängigen ATPase im Sarkoplasmatischen Retikulum (SR), so dass auf eine verminderte diastolische Auffüllung des SR mit Ca^{2+} ein ebenfalls verminderter systolischer Einstrom von Ca^{2+} folgt, wodurch die Kontraktilität herabgesetzt wird. Eine durch β -Blocker hervorgerufene Bradykardie verlängerte die Dauer des Ca^{2+} -Rückstroms und erhöhte damit die Kontraktilität [88].

Möglicherweise ist der positive Effekt unter β -Blocker Therapie zudem auch auf die teilweise Beeinflussung der neuroendokrinen Kompensationsmechanismen, hier vor allem die Erhöhung der Katecholamine, zurückzuführen. So kommt es einerseits zu einer Verringerung der, durch erhöhte Katecholaminspiegel verursachten, gesteigerten kardialen Arbeitslast, zum anderen wird aber auch einer eventuell bestehende direkten toxischen Wirkung von Katecholaminen wie Noradrenalin vorgebeugt [87]. So ist auch unter β -Blocker Therapie eine Abnahme von Noradrenalin zu erkennen [84]. Der genaue Mechanismus, der dieser Noradrenalinabnahme zugrunde liegt, ist aber bis jetzt noch nicht vollständig geklärt.

4.2.2.2 Morphologische und funktionelle Veränderungen unter β -Blocker-Therapie

Doch außer der Herzfrequenz werden auch noch andere funktionelle und morphologische Parameter durch die Einnahme von β -Blockern, wie z.B. Bisoprolol, beeinflusst, und somit ein positiver Einfluss auf die linksventrikuläre Funktion bei Herzinsuffizienz ausgeübt, wie in mehreren Studien belegt werden konnte. Gilbert et al. [84] beobachteten bei 24 Patienten mit DCM, die 1 Monat lang mit dem β -Blocker Bucindolol behandelt wurden, eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptome und der Hämodynamik. So kam es zu einem Anstieg verschiedener funktioneller Parameter, wie z.B. der Ejektionsfraktion, und zu einer Abnahme des pulmonalarteriellen Wedge-Druckes und der Herzfrequenz. Die NYHA-Klasse sank und subjektiv empfundene Symptome der Herzinsuffizienz - gemessen mit Hilfe eines Fragebogens - verringerten sich ebenfalls. Die positiven Effekte von

Bucindolol ließen sich auch nach einer 2 Jahre dauernder Therapiezeit nachweisen [85]. Waagstein et al. [86] zeigten, dass eine Therapie mit β -Blockern bei Patienten mit DCM einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz vorbeugt und die Prognose damit verbessert. Im Vergleich zu den mit Placebo versorgten Patienten der Kontrollgruppe waren bei Patienten mit dem β -Blocker Metoprolol signifikant weniger Herztransplantationen zu verzeichnen und die Letalität unter Metoprololtherapie sank deutlich. Dabei konnte es aber unter β -Blocker-Gabe unter Umständen initial - innerhalb der ersten Tage - zu einer leichten Verschlechterungen der linksventrikulären Funktion kommen, im Langzeitverlauf zeigten sich jedoch auch bei Hall et al. [89] eine deutliche Abnahme der linksventrikulären Masse, der linksventrikulären Volumina und eine Verbesserung der linksventrikulären Geometrie (d. h. der durch Echokardiographie bestimmten Diameter, wie linksventrikulärer endsystolischer und enddiastolischer und maximaler linksatrialer Durchmesser). Dabei änderte sich die Herzform von der für DCM typischen Kugelform wieder in eine - für gesunde Herzen übliche - elliptische Form, bei der die Wandspannung im Vergleich zu vorher verringert und eine ökonomischere Arbeit möglich wird. Die Massenabnahme trat aber zeitlich später (18 Monate) ein, als die Volumenreduktion (3 Monate). Möglicherweise ist das ein Zeichen dafür, dass die Herzhypertrophie bei DCM Folge der erhöhten Wandspannung ist, so dass eine Normalisierung der morphologischen und funktionellen Parameter eine Abnahme der Myokardmasse nach sich zöge. Neben der positiven Langzeitwirkung auf Ventrikelfunktion und -geometrie darf natürlich die verminderte Mortalität bei DCM im Zusammenhang mit β -Blocker Gabe nicht vergessen werden, wobei hauptsächlich die Häufigkeit von plötzlichem Herztod und Tod durch Arrhythmien gesenkt wurde, wie in CIBIS (Cardiac Insufficiency BIsoprolol Study; CIBIS und CIBIS II) gezeigt [87,88].

In dieser Studie konnte im Einklang mit vorhergegangenen Veröffentlichungen ebenfalls ein positiver Einfluss von β -Blockern auf die funktionellen und morphologischen Parameter beobachtet werden. So wiesen die Patienten unter β -Blocker schon nach ca. 6 Monaten eine signifikant niedrigere linksventrikuläre Masse als die Patienten der Kontrollgruppe auf. Nach 12 Monaten war dieser Unterschied noch deutlicher zu erkennen. Zwar trat in beiden Gruppen eine tendentielle Abnahme der Masse des linken Ventrikels auf, jedoch war dies deutlicher bei den Patienten mit β -Blocker zu sehen. Auch die linksventrikulären Volumina (ESV und EDV) zeigten unter β -Blocker eine abnehmende Tendenz. Dass sich die genannten Werte auch in der Kontrollgruppe im Verlauf der Studie tendentiell besserten, ist wohl darauf zurückzuführen, dass bei den

Patienten mit Placebo natürlich, wie auch bei den Patienten mit β -Blocker, die zuvor individuell eingestellte Therapie der Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern und Diuretika fortgeführt wurde. Vor allem ACE-Hemmer können dabei zu einer Verbesserung der morphologischen und funktionellen Parameter führen [93]. Doch kommt es unter β -Blocker Therapie zu einer deutlichen, wenn auch nicht signifikanten, Abnahme von EDV und ESV (31% bzw. 43%), die unter Placebo nicht zu erkennen ist. Zudem kann man bei den Patienten mit β -Blocker eine tendentielle Zunahme der EF beobachten, nicht aber in der Kontrollgruppe.

4.2.2.3 Zusammenfassung von DCM und β -Blocker

Bei Übersicht der aufgezeigten Ergebnisse ist der günstige Einfluss von β -Blocker-Gabe bei DCM deutlich erkennbar. In Kombination mit Standardtherapeutika, wie z.B. ACE-Hemmer und Diuretika, konnte nun neben den schon früher beobachteten Verbesserungen der funktionellen und morphologischen linksventrikulären Parameter [84-90] der positive Effekt auf den myokardialen Energiestoffwechsel nachgewiesen werden. Dies ist vielleicht ein weiterer Beitrag, den Mechanismus der β -Blockerwirkung, der bis heute nicht gänzlich aufgeklärt ist, zu verstehen. Neben den objektiv messbaren Parametern der Herzinsuffizienz darf natürlich das vom Patienten subjektiv empfundene Krankheitsgefühl nicht vergessen werden. Doch auch die Lebensqualität steigt unter β -Blocker-Therapie signifikant an und liefert somit einen weiteren Hinweis für die Vorteile einer β -Blocker-Therapie bei DCM.

4.2.3 Einfluss regelmäßigen körperlichen Trainings auf DCM

Bis vor nicht allzu langer Zeit galt körperliches Training bei Patienten mit Herzinsuffizienz als kontraindiziert, da man davon ausging, dass bei einem ohnehin schon geschädigten Myokard körperliches Training zu einer weiteren kardialen Schädigung führen könnte. In den letzten Jahren wurde in mehreren Studien der Zusammenhang zwischen körperlichen Training und Veränderungen der Herzfunktion und der Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz eingehend untersucht [94]. Dabei konnte eine Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit ohne negativen Effekt auf die Hämodynamik nachgewiesen werden [95-98]. Möglicherweise ist die Leistungssteigerung bei körperlichem Training weniger auf kardiale Veränderungen, sondern mehr auf Veränderungen in der Peripherie zurückzuführen [99]. Die geringe Korrelation zwischen linksventrikulärer Funktion und körperlicher Leistungsfähigkeit scheint diesen Verdacht noch zu bestätigen. Dennoch

weisen Patienten mit Herzinsuffizienz bei regelmäßigem körperlichem Training Veränderungen der funktionellen, morphologischen und metabolischen Parameter auf, die im folgenden Abschnitt näher erläutert werden.

4.2.3.1 Morphologische und funktionelle Veränderungen

Sullivan et al. [100] konnten zwar bei einer Gruppe von 16 Patienten mit Herzinsuffizienz keine Verbesserung von ESV, EF und EDV nach einer 4-6 Monate dauernden Trainingsperiode beobachten, doch senkte das Training die NYHA-Klasse signifikant von $2,4 \pm 0,6$ auf $1,3 \pm 0,7$ und verbesserte die Leistungsfähigkeit, erkennbar vor allem in Form einer erhöhten maximalen Sauerstoffaufnahme. Zudem erhöhte sich aufgrund eines verringerten peripheren Widerstandes der im Bein gemessene Blutfluss bei maximaler Belastung, als Hinweis auf eine ebenfalls verbesserte Durchblutung der Skelettmuskulatur. Das verursachte eine geringere Laktatproduktion unter Belastung. Alles zusammen führte zu einer verbesserten maximalen Belastungstoleranz bei den Patienten, welche laut den Autoren wenigstens zum Teil auf Adaptionsvorgänge im Skelettmuskel zurückzuführen sei. Auch Jette et al. [97], die in ihrer Studie 39 Männern mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion nach Herzinfarkt untersuchten, kamen zu dem Schluss, dass die beobachteten Trainingseffekte (u. a. erhöhte Belastungstoleranz, Erhöhung der maximalen O₂-Aufnahme, aber keine signifikanten Unterschiede der EF zwischen trainierten und nicht trainierten Patienten) wohl Ergebnis eines verbesserten O₂-Transports seien, höchstwahrscheinlich durch die Korrektur der zuvor beeinträchtigten Vasodilatation und nicht unbedingt durch die Herzfunktion bedingt. Belardinelli et al. [98] wiesen während ihrer 14 Monate dauernden Studie mit 99 Patienten neben der Verbesserung der funktionellen Kapazität - erkennbar u.a. an einer Erhöhung der O₂-Aufnahme - auch eine signifikant niedrigere Mortalität und eine geringere Rehospitalisationsrate bei Patienten mit Training im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nach. Dazu erhöhte sich die Lebensqualität durch das Training, während Patienten ohne Training keine Veränderung der Lebensqualität zeigten. Zwar konnten die Autoren ebenfalls keine Verbesserung der linksventrikulären Funktionsparameter (Diameter, Volumina, EF) beobachten, jedoch vermittelte die nach Training erhöhte Thalliumaufnahme des Myokards den Anschein, dass zusätzlich eine verbesserte koronare Perfusion eine Rolle bei der Verbesserung der funktionellen Kapazität spielen könnte. Dabei muss aber angemerkt werden, dass die Herzinsuffizienz der Patienten dieser, wie auch früherer, Studien z.T. durch einen

Myokardinfarkt verursacht war, während die Patienten in unserer Studie nicht an Koronarer Herzkrankheit litten und deren Herzinsuffizienz durch die DCM bedingt wurde. Keiner der Autoren konnte eine durch körperliches Training fortschreitende Schädigung des Myokards erkennen, so dass eine regelmäßige moderate Belastung bei stabiler Herzinsuffizienz in Hinblick auf die genannten Ergebnisse zunehmend empfohlen wird.

Im Gegensatz zu den vorangegangenen Studien zeigten in der vorliegenden Arbeit die Patienten mit körperlichem Training signifikante Verbesserungen der morphologischen und funktionellen Parameter. So kam es schon nach 2 Monaten zu einer signifikanten Abnahme des ESV auf 84% des Anfangswertes. Dazu verbesserte sich die EF um 23% im Vergleich zum Ausgangswert. Bei den Patienten der Kontrollgruppe zeigten die Parameter der linksventrikulären Funktion (ESV, EDV, SV, EF) dagegen keine Verbesserungen. Dafür sank bei diesen Patienten die Masse signifikant ab, im Gegensatz zu den Patienten der Trainingsgruppe. Hier zeigte sich lediglich eine tendentielle Abnahme der linksventrikulären Masse.

Die unterschiedliche Entwicklung des Herzgewichts ist wohl weniger Ursache des Trainings, als eher Ausdruck des allgemeinen Therapieerfolges durch die bei Herzinsuffizienz angewandten Medikamente, die sich zwischen den Patienten der beiden Gruppen nicht unterschieden. Jedoch ist eine Zunahme des Herzgewichts bei regelmäßigem Ausdauertraining beschrieben [101], welches möglicherweise zu einer verzögerten Reduktion der linksventrikulären Masse bei den Patienten der Trainingsgruppe führt, da sich vielleicht die Reduktionswirkung der Medikamente und der Trainingseffekt die Waage halten. Dabei ist natürlich die Frage, ob sich Veränderungen des Herzgewichts durch körperliches Training bei der in dieser Studie gewählten Belastungsintensität und nach der relativ kurzen Zeitspanne von etwa 8 Monaten überhaupt zeigen.

Die Verbesserungen der linksventrikulären Funktion geben aber Anlass zur Vermutung, dass bei Herzinsuffizienz außer den peripheren auch kardiale Veränderungen einen Beitrag zu der beobachteten erhöhten Belastungstoleranz nach körperlichem Trainings leisten. Hier wird nun eine Untersuchung des myokardialen Energiemetabolismus interessant, wie sie in unserer Studie vorgenommen wurde.

4.2.3.2 Metabolische Veränderungen

Die Ergebnisse der einzelnen Auswerteverfahren stellten sich recht unterschiedlich dar. Während beim mittels SLOOP berechnetem Verhältnis von PCr/ATP im Verlauf der Studie keine Änderungen zu erkennen waren, weder bei den Patienten mit Training noch

bei der Kontrollgruppe, konnte in der AMARES-Auswertung nach 6 Monaten ein signifikanter Anstieg des Metabolitenverhältnisses bei den Patienten mit Training beobachtet werden. Einzeln betrachtet änderten sich die Konzentrationen von PCr und ATP im Verlauf der Studie weder bei den Patienten mit Training noch bei denen der Kontrollgruppe. Diese wenig spektakulären Resultate lassen nun zwei Fragen aufkommen: 1. Kommt es unter körperlichem Training bei Herzinsuffizienz überhaupt zu metabolischen Veränderungen im Myokard ? Und 2. Wieso ergaben sich so unterschiedliche Ergebnisse bei den einzelnen Auswerteverfahren ?

Wie zuvor schon aufgezeigt, wurden bisher vor allem periphere Veränderungen für die gesteigerte Belastungstoleranz nach körperlichem Training bei Patienten mit Herzinsuffizienz verantwortlich gemacht [97,99,100]. Es existieren nur wenige Veröffentlichungen darüber, welche Reaktionen im Energiestoffwechsel des Herzen bei körperlicher Belastung ablaufen. Weiss et al. [59] untersuchten 1991 den myokardialen Energiemetabolismus von 24 Patienten mit kardialen Erkrankungen, davon 16 mit und 9 ohne ischämische Herzkrankheit, und von 11 gesunden Personen während isometrischer Belastung. Dabei beobachteten sie bei den Patienten mit KHK und Ischämie eine signifikante Abnahme von PCr/ATP, jedoch keine Veränderung bei den gesunden Personen bzw. den Patienten ohne KHK. Zu ähnlichem Ergebnis kamen Yabe et al. [58], die unter körperlicher Aktivität weder bei Kontrollpersonen, noch bei Patienten mit funktionsunfähigen Myokardnarben nach Ischämie eine Veränderung des Metabolitenverhältnisses fanden, die aber ebenfalls eine PCr/ATP Reduktion bei Patienten nachwiesen, bei denen eingeschränkt funktionsfähige Myokardanteile aufgrund von Myokardischämie vorlagen. In Ruhe zeigten letztere aber ein höheres PCr/ATP als Patienten mit funktionsunfähigen Myokardnarben.

Diese Beobachtungen legen nahe, dass das Herz bei erhöhter Belastung die HEP Konzentrationen regulieren und aufrechterhalten kann, solange keine schweren Perfusionsdefekte vorliegen. Zusammen mit den bei uns nachgewiesenen unveränderten Konzentrationen der HEP und den Ergebnissen der zuvor genannten Studien kann damit wohl eine zusätzliche Schädigung des bei DCM ohnehin schon beeinträchtigten Myokards durch körperliche Belastung ausgeschlossen werden.

Weiss und Yabe beschrieben jedoch nur die Effekte kurzzeitiger Belastungen. Bei kontinuierlichem körperlichen Training kommt es aber zu Adaptionenmechanismen, die bei einmaliger Aktivität noch nicht auftreten. Bei gesunden Personen sind verschiedene adaptive Veränderungen des kardiovaskulären Systems bei regelmäßigem

Ausdauertraining bekannt, die zu einer „energiesparenden“ Arbeit des Herzens, mit geringerem O₂-Verbrauch, führen. Dabei stehen die reduzierte Ruhfrequenz aufgrund des erhöhten Vagotonus und des reduzierten Sympathikotonus und die Herzvergrößerung im Vordergrund, die mit einer Zunahme des SV, des EDV und des Herzminutenvolumens verbunden ist; aber auch die Myokardmasse selbst nimmt zu [101,102]. Zusätzlich können weitere kardiovaskuläre Veränderungen und Anpassungsreaktionen in der Peripherie beobachtet werden, die sich in verbesserter Aufnahme, Transport und Ausschöpfung von Sauerstoff und Nährstoffen ausdrücken. Der auf diese Weise an die körperliche Belastung adaptierte Stoffwechsel führt unter anderem zu einem Anstieg der Aerob-Anaeroben Schwelle, d.h. dem Belastungsgrad, an dem der Stoffwechsel von rein aerober auf teilweise anaerobe Energiegewinnung umgestellt wird. Im aerobem Bereich sind submaximale Belastungen (50-70% der maximalen Kreislaufbelastung) auf längere Zeit möglich und eine Erschöpfung tritt erst spät ein, während im anaerobem Bereich vorwiegend maximale Belastungen nur für wenige Sekunden (< 120 s) möglich sind, bis die Energiereserven komplett aufgebraucht sind [101]. Zwar konnten bei den Patienten mit Herzinsuffizienz keine Senkung des Ruhepulses durch körperliche Belastung beobachtet werden, doch ist für diesen Effekt auch ein über längere Zeit dauerndes kontinuierliches Training erforderlich. So könnte auch bei Herzkranken eine Herzfrequenzsenkung nach Langzeittraining eintreten und zu den schon bei den β -Blockern diskutierten Vorteilen - mehr Zeit für den diastolischen Ca²⁺-Rückstrom und daraus resultierende erhöhte Kontraktilität, u.a. - führen. Das müsste aber in über einen längeren Zeitraum angelegten Studien näher untersucht werden. Eine ökonomischere Sauerstoffverwertung wie bei gesunden Personen kann auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach regelmäßigem körperlichem Training nachgewiesen werden, wie oben schon eingehend diskutiert wurde [95-98,100]. Was sich aber speziell im myokardialen Energiestoffwechsel nach einer Periode regelmäßigen körperlichen Trainings verändert, ist bis jetzt weder bei gesunden noch bei herzkranken Personen ausreichend untersucht worden. Auch wenn die ³¹P-MRS bei uns keine signifikanten Verbesserungen des myokardialen Energiestoffwechsels aufzeigen konnte, so liegt doch, in Anbetracht der verbesserten linksventrikulären Funktion, die Vermutung nahe, dass auch auf Ebene der HEP Veränderungen auftreten. Möglicherweise sind aber die Methoden zum Nachweis der Veränderungen noch nicht ausgereift genug. So sind ja auch bei uns z.T. große Abweichungen bei den einzelnen Auswerteverfahren zu erkennen, was zur oben gestellten Frage nach der Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse führte. Doch gerade mit AMARES ist es schwer, rein

objektive Auswertungen der Spektren durchzuführen. Die Spektren werden durch den Benutzer manuell bearbeitet und können somit unbewusst in verschiedene Richtungen verändert werden. Ein weiteres Problem bei den eben genannten Verfahren ist die gerade bei dünnen Herzwänden schwierige Positionierung des quaderförmigen Voxels, aus denen das Spektrum gewonnen werden soll. Trotz nachträglicher Blutkorrektur ist eine Kontamination des Spektrums durch Blut aus den Ventrikeln nicht auszuschließen, die zu einem verfälschten Wert für ATP führt. Zudem ist die Frage, wieviel funktionsfähiges Myokard bei den sowieso schon sehr dünnen Ventrikelwänden noch vorhanden ist, um überhaupt ein vernünftiges Spektrum zu erzeugen. SLOOP stellt sich dabei als sicherstes Verfahren dar, da zum einen die Spektren kaum mehr manuell korrigiert werden müssen, und damit eine höhere Objektivität gewährleistet wird, und zum anderen der Bereich, aus dem das Spektrum gewonnen wird, den anatomischen Strukturen besser angepasst ist als ein quaderförmiges Voxel.

4.2.3.3 Zusammenfassung von DCM und körperlichem Training

Alle Ergebnisse zusammen führen zu dem Schluss, dass regelmäßiges, moderates körperliches Training bei Patienten mit DCM ausgesprochen empfehlenswert ist. Eine vor allem in früheren Jahren befürchtete Verschlimmerung der Herzinsuffizienz ist nicht zu erwarten. Vielmehr kommt es zu einer Verbesserung der Hämodynamik und der Ventrikelfunktion, ohne erkennbare Beeinträchtigung des myokardialen Energiestoffwechsels. Zudem verbessert sich auch die Lebensqualität, ein weiterer wichtiger Parameter zur Beurteilung von Behandlungsstrategien. Inwieweit die Langzeitprognose verändert wird, konnte bisher noch nicht gezeigt werden. Hierzu sind an mehreren Zentren durchzuführende Studien von mehreren Jahren Dauer notwendig.

5 Zusammenfassung - Limitationen und Ausblick

Bisher wurden zur Beurteilung globaler Herzerkrankungen neben einer umfassenden klinischen Untersuchung, EKG und Echokardiographie auch Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt, bei denen unter Umständen zusätzlich Biopsien entnommen werden konnten. Dabei können zwar die Funktion bzw. Morphologie eines Herzens und etwaige metabolische Veränderungen sehr genau beurteilt werden, jedoch muss der Patient neben Strahlenexposition und Kontrastmittelgabe auch alle Risiken eines invasiven Eingriffes in Kauf nehmen. Die Positronenemissionstomografie (PET) bietet zwar die Möglichkeit, Veränderungen des myokardialen Stoffwechsels nicht-invasiv nachzuweisen, jedoch kommt es auch hier zu einer Strahlenexposition. Die Echokardiographie stellt bisher ein wichtiges diagnostisches Instrument dar, mit der schnell und nicht-invasiv wichtige Funktionsparameter des Herzens bestimmt und somit klinische Entscheidungen getroffen werden können. Jedoch können dabei keinerlei Aussagen über den myokardialen Stoffwechsel und eventuelle metabolische Veränderungen getroffen werden. Zudem ist diese Untersuchungsmethode relativ vom Anwender abhängig und dadurch nicht immer objektiv.

Durch die Entwicklung der Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) steht heute aber eine Methode zur Verfügung, mit der globale Herzerkrankungen nicht-invasiv und ohne den Einsatz von Röntgenstrahlen beurteilt werden können [1,11,15,50,56,58,82,103-105]. Dabei ist die Auswertung der erfassten Daten weitgehend automatisiert und somit kaum mehr vom Untersucher abhängig. Ein weiterer Vorteil der ^{31}P -MRS, vor allem auch gegenüber der ebenfalls nicht-invasiven PET, besteht darin, dass keine extern zugeführten radioaktiven Marker oder Kontrastmittel benötigt werden. Nebenbei ist die ^{31}P -MRS im Vergleich zur PET auch kostengünstiger; ein Faktor, der mehr und mehr an Bedeutung gewinnt. Schließlich kann bei der ^{31}P -MRS im gleichen Untersuchungsgang noch eine Magnetresonanz-Bildgebung (MRI) durchgeführt werden, so dass durch die Kombination der Verfahren ^{31}P -MRS und MRI eine umfassende Analyse von kardialen Funktions- und Metabolismusparametern ermöglicht wird [60,105]. Natürlich wird die ^{31}P -MRS die etablierten Verfahren zur Beurteilung von Herzerkrankungen in nächster Zeit nicht ersetzen, so kann z.B. mittels Herzkatheteruntersuchung eine KHK sicher ausgeschlossen

werden, was mittels MRS nicht möglich ist, jedoch stellt die MRS in Zukunft möglicherweise eine sinnvolle Ergänzung zu den bekannten Untersuchungsmethoden dar. Die hier vorgestellte Arbeit soll einen Beitrag dazu liefern, eine Methode, die bisher weitgehend akademisches Interesse gefunden hatte, zu einem in Zukunft im Klinikalltag einsetzbaren Verfahren zur Diagnose bzw. Untersuchung bei herzkranken Patienten zu entwickeln. Unsere Ergebnisse stehen in Einklang mit den bis dahin veröffentlichten Resultaten spektroskopischer und mit Hilfe von konventionellen Verfahren (Herzkatheter, Echokardiographie, etc.) durchgeführten Untersuchungen. Zudem konnten bisher spektroskopisch zum Teil noch nicht untersuchte detailliertere Einblicke in den Metabolismus der energiereichen Phosphate dargestellt werden, so vor allem das Verhalten der Einzelkonzentrationen von PCr und ATP unter verschiedenen Bedingungen. Die Aussagekraft der ^{31}P -MRS wird bekräftigt durch die bei uns beobachteten Korrelationen zwischen funktionellen und morphologischen Parametern und spektroskopischen Ergebnissen. Dabei schien vor allem die Konzentration von ATP die Herzfunktion gut beurteilen zu können, da hier Korrelationen mit ESV (negativ) bzw. EF (positiv) nachgewiesen werden konnte, während die linksventrikuläre Masse mit dem Verhältnis von PCr/ATP negativ korrelierte.

Ein Nachteil der hier vorgestellten Studien war die geringe Patientenzahl. Bei so kleinen Gruppen sind statistische Aussagen nur eingeschränkt möglich und auf die Darstellung von Tendenzen beschränkt. Eine weitere Limitation bestand darin, dass das Auswerteverfahren SLOOP zu Studienbeginn noch nicht etabliert war, und somit einige Verlaufsstudien nur mit dem konventionellem Metabolitenverhältnis PCr/ATP durchgeführt werden konnten. SLOOP ist aber derzeit das beste Verfahren zur Bestimmung der Absolutwerte von PCr und ATP und zudem am wenigsten anfällig gegenüber technischen Problemen wie niedriges „signal to noise ratio“ (SNR) oder dünne Ventrikelwände.

Die hier vorgestellten Studien waren für aufwendige MRS-Untersuchungen sehr umfangreich und lang angelegt; die Patienten sollten nach Studienbeginn noch zweimal zu Kontrolluntersuchungen kommen. Nach einem Jahr konnten auch tendentielle Veränderungen des myokardialen Energiemetabolismus beobachtet werden. Jedoch traten die erwarteten Veränderungen nicht ein. Möglicherweise könnten an mehreren Zentren durchgeführte, über mehrere Jahre dauernde Studien mit einer großen Patientenzahl wichtige neue Erkenntnisse liefern, da Langzeitveränderungen, sei es nach Aortenklappenersatz, sei es unter β -Blocker-Therapie bei DCM oder sei es durch

regelmäßiges körperliches Training bei DCM, nach einem Jahr vielleicht noch nicht nachgewiesen werden können.

Trotz der diskutierten Nachteile erwies sich die ^{31}P -MRS aber doch als bisher beste Methode zur Beurteilung des myokardialen Energiestoffwechsels. Der große Vorteil der nicht-invasiven und nicht strahlenexponierenden ^{31}P -MRS im Vergleich zu konventionellen Methoden wie Herzkatheter und Biopsieentnahme, Szintigraphie und anderen muss bei der Beurteilung von kardialen Erkrankungen immer bedacht werden. Die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Korrelationen zwischen morphologischen bzw. funktionellen Parametern und den spektroskopischen Ergebnissen lieferten weitere Hinweise auf den Mechanismus der Herzinsuffizienz bzw. der Verbesserung unter Therapie bei globalen Herzerkrankungen. Hier ist es nun Aufgabe künftiger Forschungen, mit weiteren Studien diesen überaus wichtigen Zusammenhang zu klären. Technische Fortschritte, z.B. Untersuchungen bei einer Feldstärke von 3 T und das AW-CSI (acquisition weighted-CSI), mit dem das zu bearbeitende Volumen verkleinert werden kann und die Kontamination aus benachbarten Gewebe reduziert wird, führen zu einem höherem SNR und können somit dazu beitragen, die ^{31}P -MRS als Methode zur Beurteilung von globalen Herzerkrankungen zu optimieren.

6 Referenzen

- 1) Brown J, Mirowitz S, Sandstrom J, e.a., MR Spectroscopy of the Heart, *AJR* 155:1-11, 1990
- 2) Petroff O, Biological ^1H NMR spectroscopy, *Comp Biochem Physiol* 90(2):249-260, 1988
- 3) Neurohr K, Barrett E, Shulman R, In vivo carbon-13 nuclear magnetic resonance studies of heart metabolism, *Proc Natl Acad Sci USA* 80(6):1603-1607, 1983
- 4) Neurohr K, Gollin G, Rothman D, e.a., Carbon-13 nuclear magnetic resonance studies of myocardial glycogen metabolism in live guinea pigs, *Biochemistry* 23(21):5029-5035, 1984
- 5) Balaban R, Kantor H, Katz L, e.a., Relation between work and phosphate metabolite in the in vivo paced mammalian heart, *Science* 232:1121-1123, 1986
- 6) Gadian D, Hoult D, Radda G, e.a., Phosphorus nuclear magnetic resonance studies on normoxic and ischemic cardiac tissue, *Proc Natl Acad Sci USA* 73:4446-4448, 1976
- 7) Guth B, Martin J, Heusch G, e.a., Regional myocardial blood flow, function and metabolism using phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy during ischemia and reperfusion in dogs, *J Am Coll Cardiol* 10:673-681, 1987
- 8) Jacobus W, Taylor G, Hollis D, e.a., Phosphorus nuclear magnetic resonance of perfused rat hearts, *Nature* 265(5596):756-758, 1977
- 9) Chance B, Nakase Y, Bond M, e.a., Detection of ^{31}P nuclear magnetic resonance signals in brain by in vivo and freeze-trapped assays, *Proc Natl Acad Sci USA*, 75(10):4925, 1978
- 10) Chance B, Radda G, Seeley P e.a., ^{31}P NMR of excised and in situ brain tissues in NMR and biochemistry, In Opella S, Lu P, editors, *A symposium honoring Mildred Cohn*, New York, Marcel Dekker, Inc: 269-279, 1979
- 11) Beer M, Viehrig M, Seyfarth T, e.a., Untersuchungen des kardialen Energiestoffwechsels bei Herzvitien mit der ^{31}P -MR-Spektroskopie, *Radiologe* 40:162-167, 2000
- 12) Ackerman J, Grove T, Wong G, e.a., Mapping of metabolites in whole animals by ^{31}P NMR using surface coils, *Nature* 283:167-170, 1980

- 13) Dawson J, Gadian D, Wilkie D, Living muscle studied by ³¹P nuclear magnetic resonance, *J Physiol* 258: 82, 1976
- 14) Ingwall J, Phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy of cardiac and skeletal muscles, *Am J Physiol (Heart Circ Physiol 11)* 242:729-744, 1982
- 15) Bottomley P, Noninvasive study of high-energy phosphate metabolism in human heart by depth-resolved P-31 NMR spectroscopy, *Science* 229:769-772, 1985
- 16) Gordon R, Hanley P, Shaw D, Topical magnetic resonance: a review article, *Prog NMR Spectrosc* 15:1-47, 1982
- 17) Chance B, Clark B, Nioka S, e.a., Phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy in vivo, *Circulation* 72(4):103-110, 1985
- 18) Taylor D, Bore P, Styles P, e.a., Bioenergetics of intact human muscle. A ³¹P nuclear magnetic resonance study, *Mol Biol Med* 1(1):77-94, 1983
- 19) Chance B, Eleff S, Leigh J, e.a., Mitochondrial regulation of phosphocreatine/inorganic phosphate ratios in exercising human muscle: a gated ³¹P NMR study, *Proc Natl Acad Sci USA*, 78:6714-8, 1981
- 20) Arnold D, Taylor D, Radda G, Investigation of human mitochondrial myopathies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy, *Ann Neurol* 18(2):189-96, 1985
- 21) Argov Z, Lofberg M, Arnold D, Insights into muscle diseases gained by phosphorus magnetic resonance spectroscopy, *Muscle Nerve* 23(9):1316-34, 2000
- 22) Richards T, Proton MR spectroscopy in multiple sclerosis: value in establishing diagnosis, monitoring progression, and evaluating therapy, *Am J Roentgenol* 157:1073-1078, 1991
- 23) Thompson J, Castillo M, Kwock L, e.a., Usefulness of proton MR spectroscopy in the evaluation of temporal lobe epilepsy, *Am J Roentgenol* 170(3):771-776, 1998
- 24) Li L, Dubeau F, Andermann F, e.a., Proton magnetic resonance spectroscopic imaging studies in patients with newly diagnosed partial epilepsy, *Epilepsia* 41:825-31, 2000
- 25) Tien R, Lai P, Smith J, e.a., Single-voxel proton brain spectroscopy exam (PROBE/SV) in patients with primary brain tumors, *Am J Roentgenol* 167(1):201-209, 1996
- 26) Tamiya T, Kinoshita K, Ono Y, e.a., Proton magnetic resonance spectroscopy reflects cellular proliferative activity in astrocytomas, *Neuroradiology* 42(5):333-338, 2000
- 27) Norfray J, Tomita T, Byrd S, e.a., Clinical impact of MR spectroscopy when MR imaging is indeterminate for pediatric brain tumors, *Am J Roentgenol* 173(1):119-125, 1999

- 28) Mathews V, Barker P, Blackband S, e.a., Cerebral metabolites in patients with acute and subacute strokes: concentrations determined by quantitative proton MR spectroscopy, *Am J Roentgenol* 165(3):633-8, 1995
- 29) Parsons M, Li T, Barber P, e.a., Combined ¹H MR spectroscopy and diffusion-weighted MRI improves the prediction of stroke outcome, *Neurology* 55:498-506, 2000
- 30) Spahr L, Vingerhoets F, Lazeyras F, e.a., Magnetic Resonance Imaging and Proton Spectroscopic Alterations Correlate With Parkinsonian Signs in Patients With Cirrhosis, *Gastroenterology* 119:774-81, 2000
- 31) Friedrich M, Weigl A, Sauter R, e.a., Lokalisierte ³¹Phosphor-NMR-Spektroskopie des menschlichen Herzens - Entwicklung einer Meßmethode und erste klinische Applikation, *Z Kardiologie* 80:266-271, 1991
- 32) Beyersbach H, Vliegen H, Lamb H, e.a., Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the human heart: current status and clinical implications, *Eur Heart J*, 17:1158-1166, 1996
- 33) Hahn D, Beer M, Sandstede J, MR-Tomographie des Herzens, *Radiologie* 40:888-896, 2000
- 34) Riede U, Schaefer H, Allgemeine und spezielle Pathologie, 4. überarb.Auflage: 506 ff, Thieme Verlag, Stuttgart 1999/2001
- 35) Silbernagl S, Lang F, Taschenatlas der Pathophysiologie: 224-226, Thieme Verlag, Stuttgart 1998
- 36) Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Innere Medizin, 4. Auflage: 1103-1210, Urban & Schwarzenberg Verlag, München 1998
- 37) Stuber M, Scheidegger M, Fischer S, e.a., Alterations in the Local Myocardial Motion Pattern in Patients Suffering From Pressure Overload Due to Aortic Stenosis, *Circulation* 100:361-368, 1999
- 38) Fischer S, McKinnon G, Maier S, e.a., Improved myocardial tagging contrast, *Magn Reson Med* 30:191-200, 1993
- 39) Yun K, Niczyporuk M, Daughters G, e.a., Alterations in left ventricular diastolic twist mechanics during acute human cardiac allograft rejection, *Circulation* 83(3):962-973, 1991
- 40) Zerhouni E, Parish D, Rogers W, Human heart: tagging with MR imaging: a method for noninvasive assessment of myocardial motion, *Radiology* 171:841-845, 1989
- 41) Mc Veigh E, Atalar E, Cardiac tagging with breath-hold cine MRI, *Magn Reson Med* 28:318-327, 1992

- 42) Schaefer S, Cardiovascular Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, *Am J Cardiol* 64:38-45, 1989
- 43) Janati-Idrissi R, Besson B, Laplace M, e.a., In situ mitochondrial function in volume overload- and pressure overload-induced cardiac hypertrophy in rats, *Basic Res Cardiol*, 90(4):305-313, 1995
- 44) Narula J, Kolodgie F, Virmani R, Apoptosis and cardiomyopathy, *Curr Opin Cardiol* 15(3):183-188, 2000
- 45) Olivetti G, Abbi R, Quaini F, e.a., Apoptosis in the failing human heart, *N Engl J Med* 336(16):1131-1141, 1997
- 46) Detry J, The pathophysiology of myocardial ischaemia, *Eur Heart J* 17 Suppl G:48-52, 1996
- 47) Beyersbacht H, Lamb H, Laarse van der A, e.a., Aortic Valve Replacement in Patients with Aortic Valve Stenosis Improves Myocardial Metabolism and Diastolic Function, *Radiology*, 219:637-643, 2001
- 48) Neubauer S, Horn M, Pabst T, e.a., Cardiac High-Energy Phosphate Metabolism in Patients with Aortic Valve Disease assessed by ³¹P-Magnetic Resonance Spectroscopy, *J Invest Med* 45:453-462, 1997
- 49) Zhang J, Merkle H, Hendrich K, e.a., Bioenergetic abnormalities associated with severe left ventricular hypertrophy, *J Clin Invest* 92(2):993-1003, 1993
- 50) Neubauer S, Influence of left ventricular pressures and heart rate on myocardial high-energy phosphate metabolism, *Basic Res Cardiol* 93(1), 102-107, 1998
- 51) Neubauer S, Horn M, Naumann A, e.a., Impairment of energy metabolism in intact residual myocardium of rat hearts with chronic myocardial infarction, *J Clin Invest* 95(3):1092-1100, 1995
- 52) Sellevold O, Jynge P, Aarstad K, High performance liquid chromatography: a rapid isocratic method for determination of creatine compounds and adenine nucleotides in myocardial tissue, *J Mol Cell Cardiol* 18(5):517-527, 1986
- 53) Kammermeier H, Microassay of free and total creatine from tissue extracts by combination of chromatographic and fluorometric methods, *Anal Biochem* 56:341-345, 1973
- 54) Zhang J, Duncker D, Xu Y, e.a., Transmural bioenergetic responses of normal myocardium to high workstates, *Am J Physiol* 268:1891-1905, 1995

- 55) Ligeti L, Osbakken M, Clark B, e.a., Cardiac transfer function relating energy metabolism to workload in different species as studied with ^{31}P NMR, *Magn Reson Med* 4(2):112-119, 1987
- 56) Conway M, Allis I, Ouwerkerk R, e.a., Detection of low phosphocreatine to ATP ratio in failing hypertrophied human myocardium by ^{31}P magnetic resonance spectroscopy, *Lancet* 338:973-976, 1991
- 57) Conway M, Radda G, Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopic Investigations of the Human Myocardium, *Trends Cardiovasc Med* 1(7):300-304, 1991
- 58) Yabe T, Mitsunami K, Okada M, e.a., Detection of Myocardial Ischemia by ^{31}P Magnetic Resonance Spectroscopy During Handgrip Exercise, *Circulation* 89:1709-16, 1994
- 59) Weiss R, Bottomley P, Hardy C, e.a., Regional myocardial metabolism of high-energy phosphates during isometric exercise in patients with coronary artery disease, *N Engl J Med* 323(23):1593-1600, 1990
- 60) Auffermann W, Chew W, Wolfe C, e.a., Normal and diffusely abnormal myocardium in humans: functional and metabolic characterization with P-31 MR spectroscopy and cine MR imaging, *Radiology* 179(1):253-259, 1991
- 61) Ingwall J, Kramer M, Fifer M, e.a., The creatine kinase system in normal and diseased human myocardium, *N Engl J Med* 313(17):1050-4, 1985
- 62) Nascimben L, Ingwall J, Pauletto P, e.a., Creatine Kinase System in Failing and Nonfailing Human Myocardium, *Circulation* 94:1894-1901, 1996
- 63) Neubauer S, Krahe T, Schindler R, e.a., ^{31}P Magnetic Resonance Spectroscopy in Dilated Cardiomyopathy and Coronary Artery Disease: Altered Cardiac High-Energy Phosphate Metabolism in Heart Failure, *Circulation* 86:1810-1818, 1992
- 64) Seyfarth T, Quantitative MR-Spektroskopie des menschlichen Herzens mittels SLOOP: Etablierung des Untersuchungsprotokolls und erste klinische Anwendung, Inaugural-Dissertation, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, 2001
- 65) Canet D, NMR - Konzepte und Methoden, Springer Verlag, Berlin, 1994
- 66) Hesse M, Meier H, Zeeh B, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 5. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 1995
- 67) Bottomley P, Hardy C, Proton Overhauser enhancements in human cardiac phosphorus NMR spectroscopy at 1.5 T, *Magn Reson Med* 24:384-390, 1992

- 68) Vanhamme L, van den Booghaart A, van Huffel S, Improved Method for Accurate and Efficient Quantification of MRS Data with Use of Prior Knowledge, *J Magn Reson* 129:35-43, 1997
- 69) Löffler R, Ortsaufgelöste ³¹P-NMR-Spektroskopie am Herzen des Menschen, Inaugural-Dissertation, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, 1998
- 70) Landschütz W, Quantitative ³¹P-SLOOP-NMR-Spektroskopie am menschlichen Herzen, Inaugural-Dissertation, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, 2002
- 71) von Kienlin M, Mejia R, Spectral localization with optimal pointspread function, *J Magn Reson* 94:268-287, 1991
- 72) Pohmann R, Methoden zur ortsaufgelösten NMR-Spektroskopie, Inaugural-Dissertation, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, 1999
- 73) Gibbs C, Wendt I, Kotsanas G, e.a., Mechanical, energetic, and biochemical changes in long-term volume overload of rabbit heart, *Am J Physiol* 262(2):819-27, 1992
- 74) Peyton R, Jones R, Attarian D, e.a., Depressed high-energy phosphate content in hypertrophied ventricles of animal and man: the biologic basis for increased sensitivity to ischemic injury, *Ann Surg*, 196(3):278-284, 1982
- 75) Julius B, Spillman M, Vasalli G, e.a., Angina pectoris in Patients with Aortic Stenosis and Normal Coronary Arteries, *Circulation* 95:892-98, 1997
- 76) Henry W, Bonow R, Borer J, e.a., Observations on the optimum time for operative intervention for aortic regurgitation. I. Evaluation of the results of aortic valve replacement in symptomatic patients, *Circulation* 61(3):471-83, 1980
- 77) Carabello B, Williams H, Gash A, e.a., Hemodynamic predictors of outcome in patients undergoing valve replacement, *Circulation* 74(6):1309-16, 1986
- 78) Monrad E, Hess O, Murakami T, e.a., Time course of regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement, *Circulation* 77(6):1345-55, 1988
- 79) Wisenbaugh T, Booth D, DeMaria A, e.a., Relationship of contractile state to ejection performance in patients with chronic aortic valve disease, *Circulation* 73(1):47-53, 1986
- 80) Taniguchi K, Nakano S, Kawashima Y, e.a., Left Ventricular Ejection Performance, Wall Stress, and Contractile State in Aortic Regurgitation Before and After Aortic Valve Replacement, *Circulation* 82:798-807, 1990
- 81) Whitman G, Chance B, Bode H, Diagnosis and therapeutic evaluation of a pediatric case of cardiomyopathy using phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy, *J Am Coll Cardiol* 5(3):745-749, 1985

- 82) de Roos A, Doornbos J, Luyten P, e.a., Cardiac metabolism in patients with dilated and hypertrophic cardiomyopathy: assessment with proton-decoupled P-31 MR spectroscopy, *J Magn Reson Imaging* 2(6):711-719, 1992
- 83) Meininger M, Landschütz W, Beer M, e.a., Concentrations of Human Cardiac Phosphorus Metabolites Determined by SLOOP ³¹P NMR Spectroscopy, *Magn Reson Med* 41:657-663, 1999
- 84) Gilbert E, Anderson J, Deitchman D, e.a., Long term beta-blocker vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized study of bucindolol versus placebo, *Am J Med* 88(3):223-229, 1990
- 85) Anderson J, Gilbert E, O'Connell J, e.a., Long term (2 year) beneficial effects of beta-adrenergic blockade with bucindolol in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, *J Am Coll Cardiol* 17(6):1373-81, 1991
- 86) Waagstein F, Bristow M, Swedberg K, e.a., Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy, *Lancet* 342:1441-46, 1993
- 87) CIBIS-II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial, *Lancet* 353:9-13, 1999
- 88) Lechat P, Escolano S, Golmard J, e.a., Prognostic Value of Bisoprolol-Induced Hemodynamic Effects in Heart Failure During Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS), *Circulation* 96(7):2197-2205, 1997
- 89) Hall S, Cigarroa C, Marcoux L, e.a., Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade, *J Am Coll Cardiol* 25(5):1154-61, 1995
- 90) Gwathmey J, Kim C, Hajjar R, e.a., Cellular and molecular remodeling in a heart failure model treated with the β -blocker carteolol, *Am J Physiol* 276(5):1678-90, 1999
- 91) Neubauer S, Remkes H, Spindler M, e.a., Downregulation of the Na⁺-Creatine Cotransporter in Failing Human Myocardium and Experimental Heart Failure, *Circulation* 100:1847-1850, 1999
- 92) Ingwall J, Shen W, The Chemistry of ATP in the Failing Heart - The Fundamentals, *Heart Failure Reviews* 4:221-228, 1999
- 93) Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitors Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure, *JAMA* 273(18):1450-56, 1995
- 94) Wagner D, Klein M, Bloch R, e.a., Nutzen und Risiken eines körperlichen Trainings bei Patienten mit Herzinsuffizienz, *Kardiovaskuläre Medizin* 3:48-54, 2000

- 95) Dubach P, Myers J, Dziekan G, e.a., Effect of High Intensity Exercise Training on Central Hemodynamic Responses to Exercise in Men With Reduced Left Ventricular Function, *J Am Coll Cardiol* 29(7):1591-1598, 1997
- 96) Goebbels U, Myers J, Dziekan G, e.a., A Randomized Comparison of Exercise Training in Patients With Normal vs Reduced Ventricular Function, *CHEST* 113:1387-1393, 1998
- 97) Jetté M, Heller R, Landry F, e.a., Randomized 4-Week Exercise Program in Patients With Impaired Left Ventricular Function, *Circulation* 84:1561-1567, 1991
- 98) Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, e.a., Randomized, Controlled Trial of Long-Term Moderate Exercise Training in Chronic Heart Failure: Effects on Functional Capacity, Quality of Life, and Clinical Outcome, *Circulation* 99:1173-1182, 1999
- 99) Coats A, Exercise rehabilitation in chronic heart failure, *J Am Coll Cardiol* 22(4):172-177, 1993
- 100) Sullivan M, Higginbotham M, Cobb F, Exercise Training in Patients with Severe Left Ventricular Dysfunction: Hemodynamic and Metabolic Effects, *Circulation* 78:506-515, 1988
- 101) de Marées H, Sportphysiologie, Verlag Sport und Buch Strauß, 8. Auflage, Köln 1996
- 102) Schneider G, Scharhag J, Seidel R, e.a., Das Sportlerherz: Determination der rechts- und linksventrikulären Masse durch die MRT, *Poster63: RoeFo 2002 Thema: Wissenschaftliche Posterausstellung*
- 103) Auffermann W, Chew W, Tavaras N, e.a., ³¹P MR spectroscopy at CINE MR imaging in patients with dilated cardiomyopathy (abstr.), *Book of abstracts: Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Berkeley CA: Society of Magnetic Resonance in Medicine:35, 1989
- 104) Beer M, Landschütz W, Meininger M, e.a., Quantifizierung energiereicher Phosphate im gesunden und geschädigten Herzmuskel mittels SLOOP ³¹P-MR-Spektroskopie, *Rofo Fortschr Geb Roentgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 171:65-68, 1999
- 105) Neubauer S, Magnetic resonance spectroscopy for the non-invasive evaluation of cardiac metabolism. In: Bogart J, Duerinckx A, Rademakers F (eds) *Clinical applications of MRI in cardiovascular disease*, Springer Verlag, Heidelberg, New York, 1999

7 Anhang/Abkürzungen

Hier einige Abkürzungen, die im vorliegenden Text häufig verwendet wurden:

ADP	Adenosindiphosphat
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AS	Aortenklappenstenose
ATP	Adenosintriphosphat
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
ESV	Endsystolisches Volumen
FID	free induction decay
FT	Fouriertransformation
HEP	Energiereiche Phosphate (high energy phosphates)
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
MRI	Magnetresonanz-Bildgebung
MRS	Magnetresonanz-Spektroskopie
PCr	Phosphokreatin
PDE	Phosphodiester
PET	Positronenemissionstomografie
P _i	anorganisches Phosphat
PME	Phosphomonoester
SG	Mittlerer Stenosegradient über der Aortenklappe
SNR	signal to noise ratio
SRF	spatial response function
SV	Schlagvolumen

Quality of Live - Minnesota Living with Heart Failure

	nein selten					immer						
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
1. Traten Schwellungen an den Fußknöcheln, Beinen, etc. auf ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
2. Mußten Sie sich tagsüber länger hinsetzen oder hinlegen um sich auszuruhen ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
3. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Umhergehen oder Treppensteigen ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
4. Hatten Sie Schwierigkeiten bei Erledigungen im Haus oder im Garten ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
5. Hatten Sie Schwierigkeiten sich von zuhause wegzubewegen ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
6. Hatten Sie Schwierigkeiten nachts gut zu schlafen ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
7. Hatten Sie Schwierigkeiten im Zusammenleben oder bei gemeinsamen Tätigkeiten zusammen mit Freunden oder der Familie ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
8. Hatten Sie Schwierigkeiten bei Ihrer Freizeitgestaltung, beim Sport oder Ihren Hobbys ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
9. Waren Sie bei Ihren sexuellen Aktivitäten beeinträchtigt ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
10. Konnten Sie von Nahrungsmitteln, die Sie gerne mögen, nur weniger essen ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
11. Waren Sie kurzatmig ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
12. Waren Sie müde, abgeschlagen oder antriebsarm ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
13. Mußten Sie in einem Krankenhaus stationär aufgenommen werden ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
14. Mußten Sie wegen Ihrer Herzerkrankung Geld ausgeben ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
15. Hatten Sie Medikamentennebenwirkungen ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
16. Hatten Sie den Eindruck, Das Sie für Ihren Familie oder Freunde eine Belastung sind ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
17. Hatten Sie den Eidruck, daß Sie Ihr Leben nicht mehr selbst bestimmen können ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
18. Haben Sie sich Sorgen gemacht ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
19. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren oder sich an Dinge zu erinnern ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
20. Hatten Sie Zeiten, in denen Sie ohne äußeren Anlaß traurig und nicht aufzuheitern waren ?	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5

Danksagung

Herrn Prof. Dr. D. Hahn gilt mein Dank für die Überlassung des Themas

Zu großem Dank bin ich auch Dr. M. Beer verpflichtet, der mir über den gesamten Entstehungsprozeß meiner Arbeit mit Rat und Tat zur Seite stand

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Dr. H. Köstler und Dr. W. Landschütz, die mir stets bei physikalischen und computertechnischen Problemen Hilfe leisteten

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name:	Bürckstümmer Ruth Stephanie
Geburtsdatum:	7. Mai 1976
Geburtsort:	Regensburg
Familienstand:	Ledig
Adresse:	Kurt-Schumacher-Strasse 12 93049 Regensburg Tel.: 0941/3076088 e-mail: ruth.buerckstuemmer@gmx.de

SCHULE UND STUDIUM

1982-1986	Grundschule Prüfening und Bad Abbach
1986-1995	Goethe Gymnasium Regensburg
6/1995	Abitur
1995-1998	Studium der Humanmedizin an der Universität Homburg/Saar
9/1997	Ärztliche Vorprüfung
3/1998	Famulatur in der Rheumatologie am BRK Rheumazentrum, Bad Abbach
9/1998	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1998-2002	Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg
4/1999	Famulatur in Anästhesie im KH der Barmherzigen Brüder, Regensburg
10/1999	Famulatur in einer Radiologischen Praxis in Regensburg
3/2000	Famulatur in Innerer Medizin im KH der Barmherzigen Brüder, Regensburg
9/2000	Famulatur in Anästhesie am Bronglais General Hospital, Aberystwyth, Wales/UK
4/2001	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
4/01-3/02	Praktisches Jahr an der Uniklinik Würzburg in den Fächern Chirurgie, Innere Medizin und Anästhesiologie
5/2002	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

ÄRZTLICHE AUSBILDUNG

8/02- 2/04	Ärztin im Praktikum in der Anästhesiologie des KH der Barmherzigen Brüder, Regensburg
------------	---