

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

**Quantitative ^{31}P -MR-Spektroskopie
am menschlichen Herzen
und
Etablierung von SLOOP am Skelettmuskel**

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

Stefan Buchner
aus Deggendorf

Würzburg, Dezember 2003

Referent : Prof. Dr. med. D. Hahn

Koreferent: Prof. Dr. med. K. H. Reiners

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Juni 2004

Der Promovend ist Arzt im Praktikum.

Meinen Eltern und Ruth

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|-----------|---|----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Problemstellung | 2 |
| 1.2 | Anwendung der MR-Technik in der Medizin | 4 |
| 1.3 | Grundlagen | 5 |
| 1.3.1 | Physikalische Grundlagen | 5 |
| 1.3.1.1 | Atomkerne und Kernspin | 5 |
| 1.3.1.2 | Lamorfrequenz | 6 |
| 1.3.1.3 | T ₁ - und T ₂ -Relaxation | 7 |
| 1.3.1.4 | MR-Signal | 9 |
| 1.3.1.5 | Signal-Rausch-Verhältnis | 11 |
| 1.3.1.6 | Chemische Verschiebung | 11 |
| 1.3.1.7 | NOE | 12 |
| 1.3.2 | ³¹ P-MRS | 12 |
| 1.3.2.1 | ³¹ P-Spektrum des Herzens | 14 |
| 1.3.2.2 | ³¹ P-Spektrum des Skelettmuskels | 14 |
| 1.3.2.3 | Untersuchungstechniken | 15 |
| 1.3.2.3.1 | 3D-CSI | 17 |
| 1.3.2.3.2 | Akquisitionsgewichtetes-CSI | 18 |
| 1.3.2.4 | Auswerteverfahren | 20 |
| 1.3.2.4.1 | Relative Quantifizierung | 20 |
| 1.3.2.4.2 | Absolute Quantifizierung | 21 |
| 1.4 | Energiemetabolismus und Physiologie | 22 |
| 1.4.1 | Grundlagen des Zellstoffwechsels | 22 |
| 1.4.2 | Muskelzelle | 23 |
| 1.4.3 | Physiologie und Energiestoffwechsel der Skelettmuskulatur | 26 |
| 1.4.4 | Physiologie und Energiestoffwechsel des Herzens | 27 |
| 1.5 | Herzerkrankungen | 28 |
| 1.5.1 | Diagnostische Verfahren | 28 |
| 1.5.1.1 | Kardiologische Verfahren | 28 |
| 1.5.1.2 | Nuklearmedizinische Verfahren | 29 |
| 1.5.1.3 | Radiologische Verfahren | 29 |
| 1.5.2 | Regionale Herzerkrankungen – die Myokardischämie | 31 |
| 1.5.2.1 | Pathophysiologie der Myokardischämie | 31 |
| 1.5.2.1.1 | Hibernierendes Myokard – Hibernation | 33 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1.5.2.1.2 | Betäubtes Myokard – Stunning | 33 |
| 1.5.2.2 | Diagnostik und Therapie | 33 |
| 1.5.3 | Globale Herzerkrankungen | 34 |
| 1.5.3.1 | Kardiomyopathie bei multipler Sklerose | 35 |
| 1.5.3.2 | Kardiomyopathie bei neuromuskulären Erkrankungen | 36 |
| 1.6 | Veränderungen des Skelettmuskels bei neuromuskulären | |
| | Erkrankungen | 37 |
| 1.6.1 | Myotone Dystrophie (DM1) | 38 |
| 1.6.2 | Proximale myotone Myopathie (PROMM/DM2) | 38 |
| 1.7 | Zielsetzung | 40 |
| 2 | Methoden | 41 |
| 2.1 | Datenakquisition | 41 |
| 2.1.1 | MR-Tomograph | 41 |
| 2.1.2 | Spule | 41 |
| 2.1.3 | Sequenzen | 42 |
| 2.1.3.1 | Herz | 42 |
| 2.1.3.2 | Skelettmuskel | 43 |
| 2.1.4 | Untersuchungsprotokolle | 44 |
| 2.1.4.1 | ³¹ P-Messung am Herz | 44 |
| 2.1.4.1.1 | Patienten | 44 |
| 2.1.4.1.2 | Probanden | 45 |
| 2.1.4.2 | ³¹ P-Messung der Skelettmuskulatur | 45 |
| 2.1.4.2.1 | Patienten/Probandenmessungen | 45 |
| 2.2 | Datennachverarbeitung | 46 |
| 2.2.1 | Auswerteverfahren – relative Quantifizierung | 46 |
| 2.2.1.1 | Vorbereitung der Daten | 46 |
| 2.2.1.2 | LUISE-Auswertung | 47 |
| 2.2.1.3 | AMARES-Auswertung | 48 |
| 2.2.2 | Auswerteverfahren – absolute Quantifizierung | 48 |
| 2.2.2.1 | Vorbereitung - Segmentierung | 48 |
| 2.2.2.2 | SLOOP-Berechnung | 50 |
| 2.2.3 | SNR-Bestimmung | 51 |
| 2.2.4 | AW-CSI | 52 |
| 2.2.5 | Korrekturen | 52 |
| 2.2.5.1 | Sättigungskorrektur | 52 |
| 2.2.5.2 | NOE-Korrektur | 53 |
| 2.2.5.3 | Blutkorrektur | 54 |

| | | |
|------------|-------------------------------------|-----------|
| 2.3 | Probanden und Patienten | 55 |
| 2.3.1 | Probandengruppen | 55 |
| 2.3.1.1 | AW-CSI | 55 |
| 2.3.1.2 | Skelettmuskel | 55 |
| 2.3.2 | Patientengruppen | 55 |
| 2.3.2.1 | FAST-Studie | 55 |
| 2.3.2.2 | MS-Studie | 57 |
| 2.3.2.3 | DM-Studie | 58 |
| 2.4 | Statistik | 60 |
| 3 | Ergebnisse | 61 |
| 3.1 | Probandenstudien | 61 |
| 3.1.1 | Herzmuskel | 61 |
| 3.1.1.1 | Relative Quantifizierung mit AW-CSI | 61 |
| 3.1.1.2 | Absolute Quantifizierung mit AW-CSI | 66 |
| 3.1.2 | Skelettmuskel | 68 |
| 3.2 | Patientenstudien | 71 |
| 3.2.1 | FAST-Studie | 71 |
| 3.2.1.1 | FAST – AVITAL vs. VITAL | 71 |
| 3.2.1.2 | FAST – Erst- und Folgeuntersuchung | 74 |
| 3.2.2 | MS-Studie | 76 |
| 3.2.2.1 | MS-Gruppe ohne Mitoxantron | 76 |
| 3.2.2.2 | MS-Gruppe mit Mitoxantron | 78 |
| 3.2.3 | DM-Studie | 81 |
| 3.2.3.1 | DM1 | 83 |
| 3.2.3.2 | PROMM/DM2 | 86 |
| 3.2.3.2.1 | MRS Skelettmuskel | 86 |
| 3.2.3.2.2 | MRS Herz | 88 |
| 3.2.3.2.3 | MRI Herz | 89 |
| 4 | Diskussion | 92 |
| 4.1 | Probandenstudien | 92 |
| 4.1.1 | Akquisitionsgewichtetes CSI | 92 |
| 4.1.2 | SLOOP am Skelettmuskel | 96 |
| 4.2 | Patientenstudien | 99 |
| 4.2.1 | FAST | 99 |
| 4.2.1.1 | FAST – AVITAL vs. VITAL | 99 |
| 4.2.1.2 | FAST – Erst- und Folgeuntersuchung | 102 |
| 4.2.2 | MS-Studie | 104 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 4.2.2.1 | MS-Patienten ohne MX | 104 |
| 4.2.2.2 | MS-Patienten mit MX | 106 |
| 4.2.3 | DM-Studie | 108 |
| 4.2.3.1 | DM1 | 109 |
| 4.2.3.2 | PROMM/DM2 | 111 |
| 4.3 | Limitationen und weitere nötige Entwicklungen | 113 |
| 5 | Zusammenfassung | 114 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 117 |

Danksagung

Publikationen

Lebenslauf

Verzeichnis der wichtigsten Abkürzungen:

| | |
|------------------|---|
| ATP | Adenosintriphosphat |
| AW-CSI | akquisitionsgewichtetes CSI |
| CK | Kreatinkinase |
| Cr | Kreatin |
| CSI | Chemical Shift Imaging |
| DM1 | Dystrophia myotonica, myotone Dystrophie, Curschmann-Steinert-Erkrankung |
| EDSS | Expanded Disability Status Scale, Krankheitsschwere-Index bei MS |
| EDWT | enddiastolische Wanddicke |
| ESWT | endsystolische Wanddicke |
| FAST | Fatty acid scintigraphy, magnetic resonance spectroscopy and tomography for the detection of myocardial viability |
| FID | Free Induction Decay |
| FOV | Field of View |
| FFT | Fast Fourier Transformation |
| FT | Fourier Transformation |
| HEP | Hoch-energetische Phosphate |
| HI | Herzindex |
| KHK | koronare Herzkrankheit |
| KOF | Körperoberfläche |
| LV EDVI | linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex |
| LV EF | linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| LV ESVI | linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex |
| LV MI | linksventrikulärer Massenindex |
| mmol | millimol SI-Einheit |
| MRC | Medical Research Council, Kraftgradeinteilung |
| MRS | Magnetresonanz Spektroskopie |
| MRT | Magnetresonanz Tomographie |
| MS | Multiple Sklerose |
| MW | Mittelwert |
| MX | Mitoxantron |
| NOE | Nuclear Overhauser Enhancement |
| PCr | Phosphokreatin |
| PDE | Phosphodiester |
| Pi | anorganisches Phosphat |
| PME | Phosphomonoester |
| ppm | parts per million |
| PROMM/DM2 | proximale myotone Myopathie, DM2 |
| r | Korrelationskoeffizient |
| SD | Standardabweichung |
| SRF | Spatial Response Function |
| SLOOP | Spectral Localization with Optimal Pointspread Function |
| SNR | Signal to Noise Ratio, Signal zu Rausch Verhältnis |
| TR | Time Repeat, Repetitionszeit |

1 Einleitung

Die Herzinsuffizienz stellt heute eine häufige Erkrankung mit zunehmender Inzidenz dar [1]. Für die Herzinsuffizienz ist kennzeichnend, dass es dem Herzen nicht gelingt, den Körper in ausreichendem Maße mit Blut für die metabolischen Prozesse zu versorgen, oder dass diese Aufgabe nur unter abnorm erhöhten Füllungsdrücken erbracht werden kann.

Änderungen der Hämodynamik entstehen meist aufgrund veränderter Volumenbelastungen bei Herzklappeninsuffizienzen, angeborenen Herzfehlern mit rechts-links-Shunt oder Druckbelastung bei Herzklappenstenosen, arterieller Hypertonie, pulmonalem Hochdruck und Aortenisthmusstenose. Aber auch Herzrhythmusstörungen können zu einer hämodynamischen Insuffizienz führen.

Zu einem Verlust an kontraktilen Gewebe kommt es bei der Koronaren Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt, Myokarditis, primären und sekundären Kardiomyopathien. Die KHK nimmt insgesamt in der Ätiologie der Herzinsuffizienz mit Abstand den ersten Rang ein (*ca.70%*) [2]. Epidemiologische Daten aus den USA zufolge kam es 1998 zu 1,1 Mio. neuer Fälle von akuten Myokardinfarkten [1]. Dabei können Myokardinfarkte direkt zu einer akuten Herzinsuffizienz im Sinne eines kardiogenen Schocks führen oder es kann im weiteren Verlauf durch regionale und globale Remodelingprozesse des intakten Restmyokards eine linksventrikuläre Dysfunktion mit der Folge einer chronischen Herzinsuffizienz entstehen [3, 4]. Für die Entwicklung einer ischämischen Kardiomyopathie bei Patienten nach Myokardinfarkt sind viele Determinanten bedeutend: die Infarktgröße, der Heilungsprozess und das nicht-infarzierte Myokardgewebe.

Hat sich eine Herzinsuffizienz manifestiert, ist die Prognose für den Patienten äußerst schlecht [5]. Sowohl der Verlust an Lebensqualität als auch der volkswirtschaftliche Schaden, der in Deutschland allein durch die KHK auf ca. 55 Mrd. Euro geschätzt wird [6], zeigen, dass es von enormer Wichtigkeit ist, die zur Herzinsuffizienz führenden Erkrankungen möglichst früh, sogar schon subklinisch, zu diagnostizieren - auch durch den Einsatz und die Entwicklung neuer Methoden wie der ³¹P-MRS - und so entsprechende therapeutische Maßnahmen für den Patienten möglichst schnell einzuleiten.

1.1 Problemstellung

Die ^{31}P -Spektroskopie steht als nicht-invasives Verfahren zur Verfügung, um den normalen, aber auch den sich durch Erkrankungen ändernden Metabolismus anhand der beteiligten Phosphorverbindungen zu untersuchen. Die Kenntnis hochenergetischer Phosphorverbindungen (*high energy phosphates, HEP*) wie Adenosintriphosphat (*ATP*) und Phosphokreatin (*PCr*) kann zu einem besseren Verständnis der ablaufenden Stoffwechselprozesse im Herzen bzw. Muskelgewebe beitragen. In experimentellen Untersuchungen hat sich die ^{31}P -MRS zum Goldstandard bei der Untersuchung sich akut oder chronisch verändernder metabolischer Prozesse im Myokard entwickelt, um Pathomechanismen am Herzen besser verstehen zu können [7]. Der Einsatz dieser Technik in der klinischen Routine bei der Diagnosestellung und der Therapieüberwachung von Patienten mit Erkrankungen des Myokard sowie der Skelettmuskulatur wird aber noch nicht praktiziert. Dieser aktuelle Zustand wird vor allem durch die folgenden Merkmale des Verfahrens limitiert.

Die ^{31}P -Spektroskopie am menschlichen Myokard ist durch die in vivo auftretenden Probleme wie die ständige Bewegung, die Lage und Form des Herzens sowie durch Atmungsartefakte erschwert und stellt eine besondere Herausforderung an die Aufnahmetechnik dar. Ein weiterer Nachteil für eine genaue Messung der HEP sind deren sehr geringe Konzentrationen im Gewebe und die schlechte Sensitivität der Phosphorkerne. Beides trägt vor allem in der ^{31}P -Spektroskopie des Herzens zu einem nicht ausreichend hohen Signal/Rausch-Verhältnis der ^{31}P -Spektren bei. Die heutzutage am häufigsten eingesetzte Methode zur Aufnahme der Spektren, die spektroskopische Bildgebung (*chemical shift imaging, CSI*), wird zumeist als 3D-Verfahren in der Herzspektroskopie eingesetzt. Die Untersuchungsvolumen (*Voxel*) haben eine Größe von 25 ml und bieten im Vergleich zu den bei früheren Methoden verwendeten Voxel eine wesentlich geringere Voxelgröße, die zur Untersuchung bei globalen Herzerkrankungen ausreichend sind. Aber bei Patienten mit regionalen Myokarderkrankungen wie der KHK ist das Problem der Voxelgröße noch wesentlich erheblicher, weil in möglichst vielen und unterschiedlichen Herzabschnitten Voxel platziert werden müssen, um die Metabolismusunterschiede in den Myokardregionen bei z.B. verschiedenen Infarktlokalisationen und -größen zu detektieren. Diesen Anforderungen entsprechend konnten Beer et al. mit dem Einsatz der 3D-CSI auch bei

regionalen Herzerkrankungen wie Infarkten die Verwendbarkeit zur Untersuchung des Myokardstoffwechsel in zwei verschiedenen Herzregionen zeigen [8]. Auf den Ergebnissen dieser Studie aufbauend sollte es uns möglich sein, vermeintliche regionale Stoffwechselveränderungen in den infarzierten und angrenzenden nicht-infarzierten Arealen eines vitalen und nicht-vitalen Vorderwandinfarkts anhand einer größeren Patientenstudie intensiver zu untersuchen.

Ein entscheidender Nachteil dieses Verfahrens in der regionalen Herzdiagnostik ist jedoch die ungünstige Signalverteilung und die damit verbundene Kontamination der Spektren. Das Signal aus einem Untersuchungsvolumen wird durch die Signalbeiträge aus den Nachbarvoxel beeinflusst. Eine Verbesserung der räumlichen Antwortfunktion und somit eine exaktere Lokalisation des Signals ist das Ziel der von Pohmann et al. vorgeschriebenen akquisitionsgewichteten-CSI (*AW-CSI*) am experimentellen 2 T MR-Gerät [9]. Daneben sollte auch das andere Problem der geringen Eindringtiefe, die bisher aufgrund des äußerst schlechten Signal/Rausch-Verhältnisses eine Beurteilbarkeit der hinteren Abschnitte des Myokards erschwerte, mit unserer Anwendung der *AW-CSI* am klinischen 1,5 T MR-Tomographen zugänglicher werden.

Neben dem Problem der Ortsauflösung ist die absolute Quantifizierbarkeit der HEPs das zweite entscheidende Problem in der Anwendung der ^{31}P -MRS. Die bisher meist verwendeten technischen Auswertungsverfahren errechneten nur semiquantitativ relative Konzentrationen der Phosphormetaboliten. Die etablierte SLOOP-Technik (*Spectral Localization with Optimal Pointspread Function*) [10] bietet neben der freien Anpassung der Voxel an die gegebenen anatomischen Strukturen, auch mit Hilfe einer externen Referenz, die Möglichkeit einer Bestimmung der Absolutkonzentrationen der HEP. Ein erweiterter Einsatz von SLOOP ist daher für klinische Studien am Herzen prädestiniert, um myokardiale Beteiligungen verschiedener Erkrankungen noch besser und möglichst früh zu erkennen. Des Weiteren kann hiermit auch eine Therapieevaluierung genauer überwacht werden.

Ein weiterer Hauptgrund für den fehlenden Einsatz dieser Methode in der Klinik sind die vielen unterschiedlichen MR-Techniken, die je nach Organ und Erkrankung zur Anwendung kommen. Die Nutzung ein und desselben Verfahrens an mehreren Organen bietet sich an, denn viele Erkrankungen betreffen nicht nur ein Organ, sondern haben

multifaktorielle Eigenschaften, so z.B. neuromuskuläre Erkrankungen oder Kardiomyopathien.

Die bisherigen Ergebnisse der Anwendung von SLOOP am Myokard sind so Erfolg versprechend, dass die Vorteile der variablen Voxelanpassung und der besseren Lokalisation der Signale auch für andere Bereiche des menschlichen Körpers nutzbar gemacht werden sollten. Zuerst sollte an der Wadenmuskulatur gesunder Probanden die SLOOP-Technik angewendet werden. So sollte es möglich sein, die Absolutkonzentrationen der HEPs in der Wade am gesunden Probanden zu messen. Schließlich sollten die gewonnenen Erfahrungen und die nun angepasste SLOOP-Methode an Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen durchgeführt werden, um so die genaue Konzentration der energiereichen Phosphate zu messen und Rückschlüsse auf den Metabolismus der Skelettmuskulatur zu gewinnen.

1.2 Anwendung der MR-Technik in der Medizin

Unabhängig voneinander gelang es 1945 zwei Gruppen von Physikern, Purcell, Torrey und Pound [11] an der Harvard Universität sowie Bloch, Hansen und Pacchard [12] an der Stanford Universität, das Phänomen der magnetischen Kernresonanz an festen und flüssigen Substanzen zu beobachten. Bereits Anfang der fünfziger Jahre wurde die magnetische Kernresonanz auf Probleme der Chemie und Physik angewendet. Besondere Bedeutung erlangte die Methode der Magnetischen Resonanz-Spektroskopie (MRS) für die nicht-invasive Analyse biochemischer, physiologischer und pathophysiologischer Reaktionsabläufe in Zellen und Geweben. Neben der ^1H -Spektroskopie hat sich vor allem die ^{31}P -Spektroskopie als Hauptanwendungsgebiet in der Medizin etabliert. Aber auch die MR-spektroskopischen Verfahren mit ^{23}Na und ^{13}C bieten die Vorteile der nicht-invasiven in vivo Beurteilung von Organen. Im Jahr 1973 wurde durch Lauterbur erstmals ein Verfahren zur Bildgebung mit Hilfe der magnetischen Kernresonanz vorgestellt [13]. Die grundlegende Idee Lauterburs war die Einführung magnetischer Gradientenfelder zur Ortskodierung der Kernresonanzsignale. Die MR-Tomographie ist seitdem mit der Entwicklung stärkerer und homogenerer supraleitender Magnete als auch schnelleren Computerprozessoren zu einem der leistungsfähigsten bildgebenden Verfahren in der medizinischen Diagnostik gereift.

1.3 Grundlagen

1.3.1 Physikalische Grundlagen

1.3.1.1 Atomkerne und Kernspin

Jedes Atom besitzt einen Atomkern, in dem sich Protonen und meist Neutronen befinden. Die Atomhülle, die von Elektronen gebildet wird, ist negativ, der Atomkern positiv geladen. Jedes Atom ist somit nach außen hin neutral. Neben ihrer positiven elektrischen Ladung besitzen die Atomkerne mit ungerader Massenzahl oder ungerader Kernladungszahl einen Spin (*Kernspin, Kerndrehimpuls, Drehimpuls*) $I > 0$. Durch das Mitrotieren der elektrischen Ladung besitzen die Atomkerne ebenfalls ein magnetisches Moment μ .

Die Ausrichtung der Kerne im Raum folgt der Quantenmechanik. Dabei ist die Anzahl z der Energieniveaus $z = 2I + 1$. Ohne externes Magnetfeld sind die Orientierungen der Kernspins mit ihrem magnetischem Moment energetisch gleichwertig und gleich verteilt ausgerichtet. Beim Anlegen eines äußeren statischen Magnetfeldes B_0 in z -Richtung können Kerne mit der Kernspinquantenzahl $1/2$ genau zwei quantenmechanische Energiezustände, parallel ($+1/2$) energieärmer oder antiparallel ($-1/2$) energiereicher einnehmen. Dazu zählen die Kerne ^1H , ^{14}N , ^{31}P [14]. Die Kernspins mit ihrem magnetischen Moment bauen durch die Summe ihrer einzelnen kleinen Magnetvektoren eine Längsmagnetisierung M_Z entlang dem B_0 -Feld auf (*Abbildung 1.1*) [15, 16].

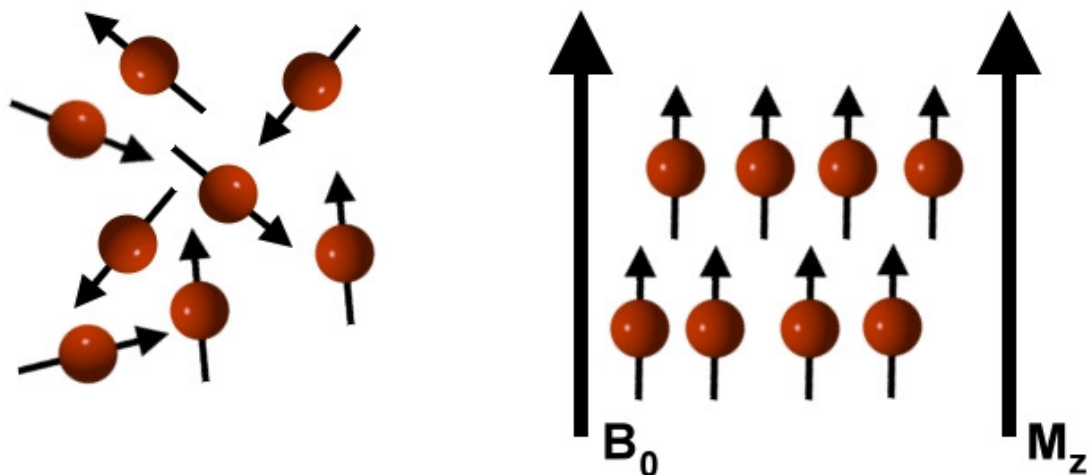


Abbildung 1.1: (*links*) unausgerichtete Kernspins; (*rechts*) im externen Magnetfeld parallel bzw. antiparallel (nicht dargestellt) ausgerichtete Spins; modifiziert nach [15]

1.3.1.2 Lamorfrequenz

Die Frequenz der Kreisbewegungen der Kernspins wird durch die Lamorgleichung (*Gleichung 1.1*) beschrieben [17].

$$\nu_o = \gamma \cdot \frac{1}{2\pi} \cdot B_o$$

Gleichung 1.1

Die Präzisionsfrequenz ν ist dabei zur Stärke (*magnetische Flussdichte*) des Magnetfelds B_o (*in Tesla*) proportional. Das gyromagnetische Verhältnis γ ist eine Konstante, die für jeden Atomkern einen typischen Wert besitzt. Phosphor hat z.B. ein gyromagnetisches Verhältnis von 17,2 MHz/T.

Die Lamorfrequenz ν ist für jedes chemische Element im konstanten Magnetfeld mit gleich bleibender Stärke spezifisch. Bei 1,5 T ist für ^{31}P die Lamorfrequenz ν 27,25 MHz. Ein Umklappen der Kerne im angelegten Magnetfeld B_o wird mit der Einstrahlung einer Resonanzfrequenz, die gleich der Lamorfrequenz ν ist, erreicht (*Abbildung 1.2*) [14].

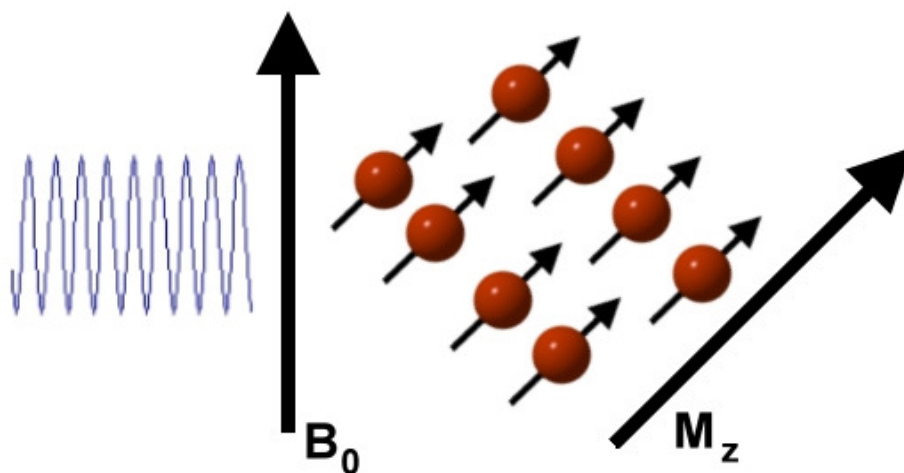


Abbildung 1.2: Einstrahlung der Larmorfrequenz klappt die Kernspins und somit den Magnetvektor M_z aus der Senkrechten heraus; modifiziert nach [15]

1.3.1.3 T_1 - und T_2 -Relaxation

Die Einstrahlung eines senkrecht zum B_0 -Feld stehenden magnetischen Wechselfeldes mittels einer Hochfrequenzspule mit der Resonanzfrequenz bewirkt eine Störung des thermischen Gleichgewichts der Atome. Die Kerne werden vom niedrigeren in das höhere Energieniveau überführt. Dies führt durch die Energieaufnahme zu einer Lageveränderung der Summenmagnetisierung M_z in xy -Richtung. Der Winkel, um den der Summenmagnetvektor gekippt wird (*Flipwinkel*) ist von der Dauer und Leistung des Hochfrequenzimpuls (*HF-Impuls*) abhängig. Einige Zeit nach dem Abschalten des HF-Impulses richtet sich der Magnetvektor der Kernspins wieder parallel dem B_0 -Feld aus. Das Ausrichten der Kernspins mit dem Wiederaufbau des Magnetvektors M_z parallel zum äußeren Magnetfeld B_0 ist die longitudinale Relaxation. Die Zunahme der longitudinalen Magnetisierung ist mit der Abgabe von Energie an die umgebenden Moleküle (*Gitter*) verbunden (*Spin-Gitter-Relaxation*) [16]. Dieser Vorgang ist die T_1 -Relaxation (*ca. 300-2000 ms*) [15].

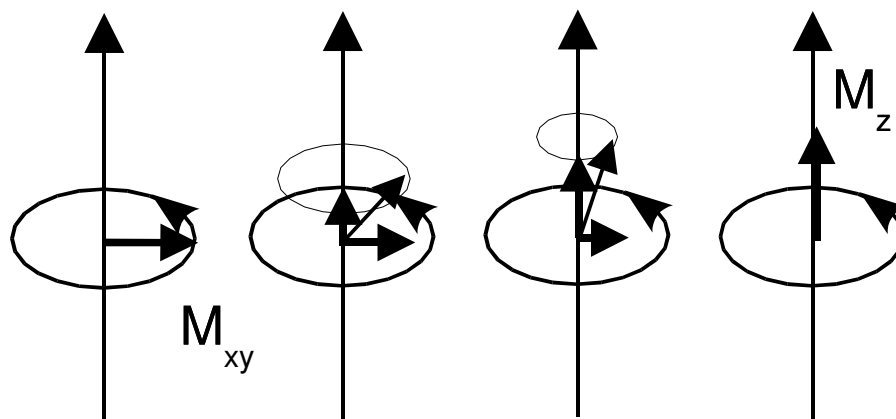


Abbildung 1.3: T_1 -Relaxation; modifiziert nach [15]

Der Zerfall der Magnetisierung in der xy -Ebene ist kürzer ($30-150ms$) als die T_1 -Relaxation und ist die T_2 -Relaxation [14]. Dieser Verlust kommt durch die Phasenverschiebung der einzelnen Spins zueinander zu Stande [18]. Am Anfang haben alle Spins die gleiche Phase. Nach einiger Zeit ist die Phasenkohärenz aufgehoben, jeder Spin hat jetzt eine andere Phase (*transversale Relaxation, Spin-Spin-Wechselwirkung*) [15].

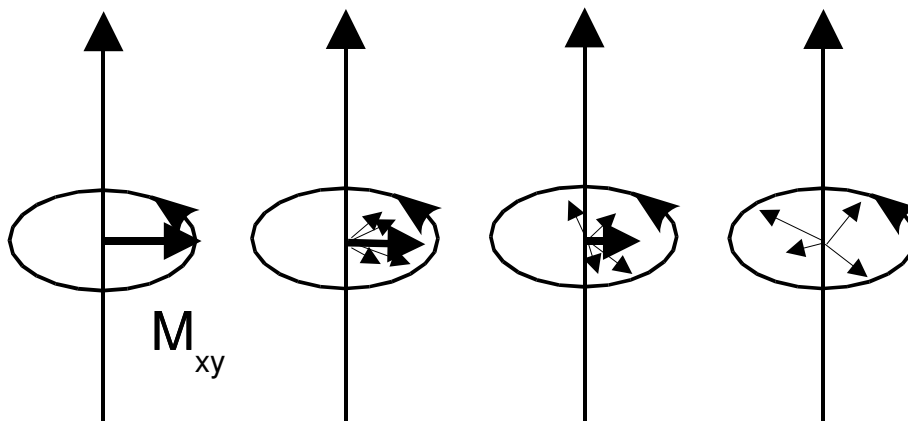


Abbildung 1.4: T_2 -Relaxation; modifiziert nach [15]

1.3.1.4 MR-Signal

Die Anregung der Atomkerne durch einen Hochfrequenzimpuls, der genau mit der Larmorfrequenz ν einstrahlt (*Resonanz*), bewirkt ein Herausklappen der Kernspins aus dem B_0 -Feld und somit auch eine Lageänderung der Magnetisierung [18]. Die präzessierende Bewegung von M_{XY} in der xy -Ebene induziert in einer Empfangsspule eine Wechselspannung (*Abbildung 1.5*), deren Frequenz gleich der Larmorfrequenz ist [18].

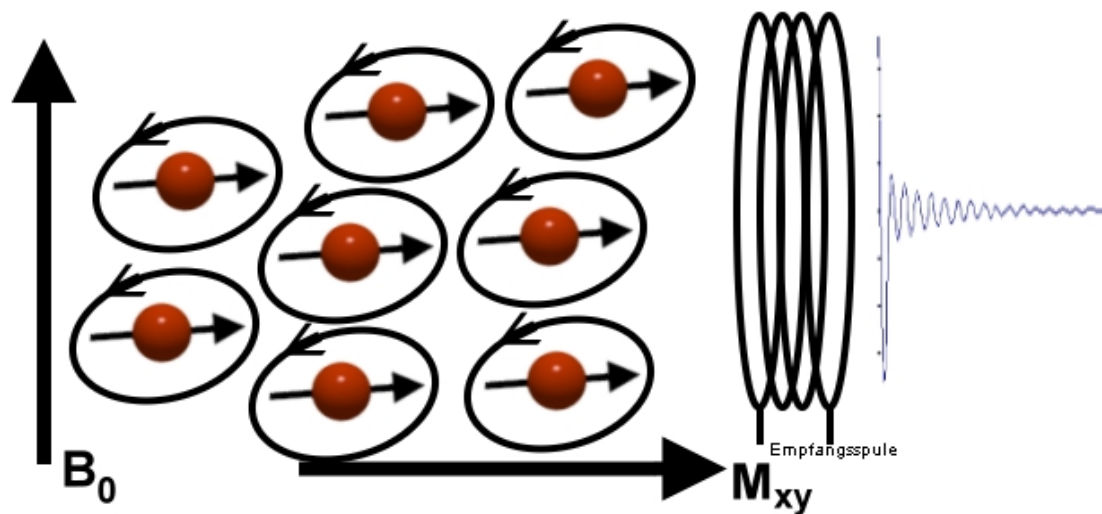


Abbildung 1.5: Präzessierende Kernspins induzieren eine Wechselspannung in der Empfangsspule, die gleich der Larmorfrequenz ist; modifiziert nach [15]

Das aufgenommene Signal nimmt durch Relaxationsvorgänge im Allgemeinen exponentiell mit der Zeit (0,5 bis 2 s) rasch ab (*free induction decay, FID*) (*Abbildung 1.6*) [14].

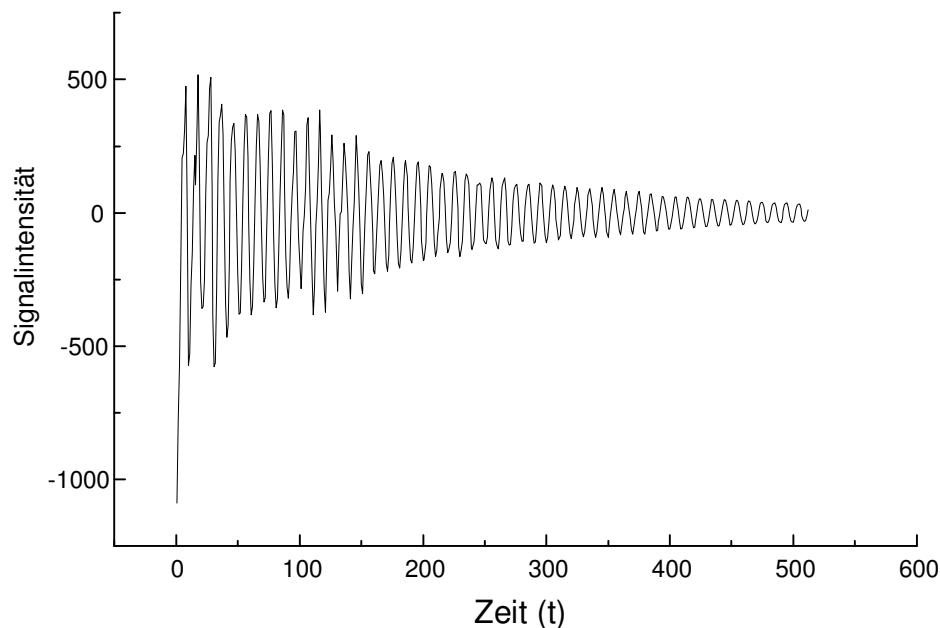


Abbildung 1.6: FID des Wadenmuskels mittels ^{31}P -Spektroskopie

Dieser freie Induktionszerfall FID entspricht meist gedämpften Sinusschwingungen [17]. Um nach der Messung aus dem erhaltenen FID die Information anschaulicher darzustellen, wird das FID in ein Spektrum umgewandelt. Der FID ist ein Signal, welches auf der Zeitachse aufgetragen wird (*Abbildung 1.6*). Es wird mit Hilfe einer Frequenzanalyse, der Fourier-Transformation (*FT*), in ein frequenzabhängiges Signal (*Spektrum*) transformiert [17]. Das so genannte Resonanzspektrum setzt sich aus Signalamplituden zusammen, die durch die „Antwortfunktion“ einzelner Metaboliten entstanden sind. Bedingt durch die Spin-Gitter- und die Dipol-Dipol-Wechselwirkungen sind im experimentellen Ansatz die so genannten Peaks verbreitert. Die unter den Peaks dargestellte Fläche wird integriert und repräsentiert proportional die angeregten Kerne [14].

1.3.1.5 Signal-Rausch-Verhältnis

Das Rauschen im Resonanzspektrum wird durch sich im menschlichen Körper ständig bewegende Ladungen erzeugt, die mit ihren Einzelsignalen in der Summe zum Rauschen im Spektrum beitragen. Sind die Konzentrationen der zu messenden Atomkerne sehr klein, kann unter Umständen das MR-Signal im Untergrundrauschen verschwinden. Am Anfang des FID ist die Intensität des Signals am höchsten, nach kurzer Zeit (*Relaxationsvorgänge*) ist nur noch Rauschen zu messen. Um das Rauschen möglichst klein zu halten, ist eine mehrfache Anregung der Kernspins und wiederholte Aufnahme ihres Signals (*FID*) hilfreich. Dabei wird die Zeit zwischen zwei Anregungen als Repetitionszeit (*TR*) bezeichnet. Die Wurzel der Anzahl der aufsummierten Einzelsignale erhöht das Intensitätsverhältnis von Signal zu Rausch (*SNR*) proportional [17].

$$SNR_n = \sqrt{n} \cdot SNR_1$$

Gleichung 1.2

1.3.1.6 Chemische Verschiebung

Gleiche Atomkerne, die chemisch unterschiedlich gebunden sind, zeigen verschiedene Resonanzfrequenzen. Die verschiedenen Elektronendichten der Atome, die chemisch unterschiedlich an andere Atome gebunden sind, verursachen diesen Effekt [14]. Die Atomkerne werden durch die Elektronenhüllen abgeschirmt, so dass ein äußeres Magnetfeld nicht ungehindert zum Atomkern vordringen kann [16]. Bei ungebundenen Atomkernen hingegen ist der Weg zum Kern frei. Dies führt am Kern nach der Lamorgleichung zu unterschiedlichen Resonanzfrequenzen der Kernspins. Diese geringe Frequenzverschiebung des Signals wird als chemische Verschiebung oder *chemical shift* bezeichnet [17]. Dieses Phänomen kann man sich zu Nutze machen, um Rückschlüsse auf die chemische Struktur der Moleküle zu gewinnen. Es ist möglich, die relativen Konzentrationen der jeweiligen Atome zu messen, da die Intensität eines Signals von der Anzahl der Atomkerne abhängig ist. Bei der ³¹P-Spektroskopie weist das ATP durch die unterschiedliche Bindung der Phosphoratome drei verschiedene

Resonanzfrequenzen (γ -, α -, β -ATP) auf [19]. Die geringen Verschiebungen der Frequenzen werden auf einer Skala in ppm (*part per million*) aufgetragen; in Bezug zu einem Referenzwert (z.B. *PCr*) können die Signale identifiziert werden.

1.3.1.7 NOE

Das Problem der geringen Empfindlichkeit der ^{31}P -Spektroskopie kann durch die Nutzung des Nuclear Overhauser Effects (*NOE*, *Kern-Overhauser-Effekt*) verbessert werden [20, 21]. Der NOE beruht auf der magnetischen Wechselwirkung zwischen 2 Dipolen, weil die Kernspin- und Elektronenspinsysteme nicht völlig unabhängig voneinander sind [14]. Die Anregung der Wasserstoffatome mittels eines HF-Pulses bewirkt eine Gleichgewichtsstörung. Durch die Sättigung der Wasserstoffatome wird ihre Magnetisierung auf die benachbarten Atome übertragen. Nach einigen Sekunden hat die vermehrte Relaxation und nun stärkere Besetzung des Grundzustandes der ^{31}P -Atome zur Folge, dass mehr Phosphoratome im thermischen Gleichgewicht angeregt werden können. Der NOE kann am Herzen und an der Wadenmuskulatur eine Signalintensitätszunahme für *PCr* bis zu 60% [22] und für Adenosintriphosphat von 40% bewirken [20]. Die Anregung der Phosphoratome ist davon unabhängig. Somit kann durch den NOE in der ^{31}P -Spektroskopie die geringe Empfindlichkeit der Phosphoratome erhöht bzw. die Signalintensität verstärkt.

1.3.2 ^{31}P -MRS

An den wichtigen Vorgängen des Stoffwechsels der Muskelzellen sind organische Phosphorverbindungen beteiligt. Aus dem ^{31}P -Spektrum können somit Rückschlüsse auf den Energiehaushalt der Zellen gewonnen werden. Im ^{31}P -Spektrum können in einem Bereich von 10 ppm bis -20 ppm verschiedene Phosphorverbindungen und anorganisches Phosphor identifiziert werden.

-
- **PCr:** Das Signal von Phosphokreatin (*PCr*) wird als Referenzpeak herangezogen und als 0 ppm definiert, da es in hohen Konzentrationen vorkommt und nicht durch externe Faktoren (*Temperatur und pH-Wert*) beeinflusst wird.
 - **ATP:** In dem aufgetragenen Spektrum liegt rechts vom PCr das ATP (*Adenosintriphosphat*) mit seinen drei Signalen der Phosphoratome γ (-3 ppm bis -5 ppm), α (-8 ppm bis -10 ppm) und β (-14 ppm bis -18 ppm). Die Signale von γ -ATP und α -ATP sind aufgrund der J-Kopplung als Dupletts sichtbar. Das β -ATP Signal liefert wegen der Kopplung mit den beiden benachbarten Phosphorverbindungen ein Triplett.
 - **PDE:** Im positiven Bereich liegen zuerst die Phosphodiester (*PDE*; 2 ppm bis 3 ppm). Das Signal der Phosphodiester stammt zum großen Teil von den Phospholipiden und Zellmembranen aus dem Blut.
 - **P_i:** Das anorganische Phosphat (*P_i*) liegt mit seinem Peak im Bereich von ca. 4,9 ppm. Die pH-abhängige Position des P_i-Signals ist variabel.
 - **2,3-DPG:** Das Resonanzsignal bei 5 ppm bis 6 ppm von 2,3-Diphosphorglycerid (*2,3-DPG*) kommt aus den Erythrozyten. Es ist ein Multiplett und wird von der P_i-Resonanz überlagert. Bei der Analyse aus dem menschlichen Herzen erhaltener Spektren sieht man hier aus dem Blut herrührende Phosphomonoester-Signale (*PME*).

1.3.2.1 ^{31}P -Spektrum des Herzens

Die Abbildung 1.7 zeigt ein repräsentatives ^{31}P -Spektrum aus dem Myokard eines gesunden Probanden.

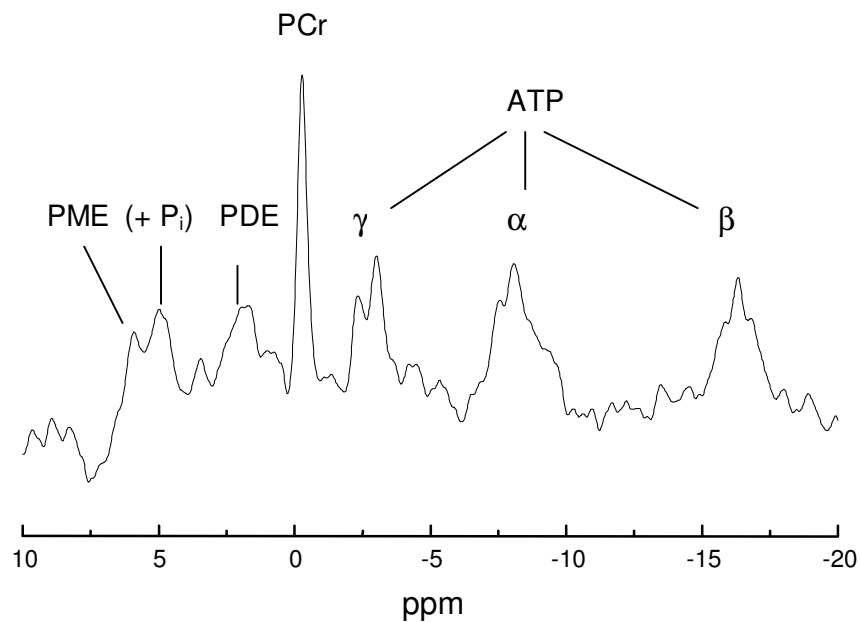


Abbildung 1.7: ^{31}P -Spektrum aus der Septummitte des Myokards eines gesunden Probanden, 3D-CSI

1.3.2.2 ^{31}P -Spektrum des Skelettmuskels

Das ^{31}P -Spektrum in der Abbildung 1.8 wurde aus der Wadenmuskulatur eines gesunden Probanden aufgenommen. Im Unterschied zum Myokard ist die Blutkontamination äußerst gering [23]. Das SNR des Spektrums ist durch die höheren Konzentrationen der hochenergetischen Phosphorverbindungen höher und somit von besserer Qualität. Die Kontamination durch Signale anderer Organe tritt nicht auf.

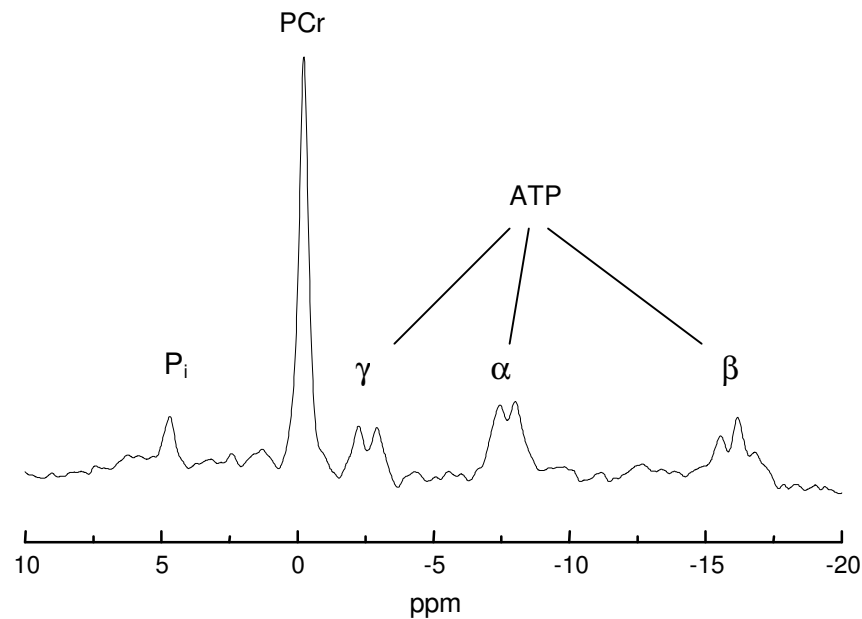


Abbildung 1.8: ^{31}P -Spektrum des Wadenmuskels eines gesunden Probanden, 3D-CSI

1.3.2.3 Untersuchungstechniken

Die Untersuchungen mittels ^{31}P -Spektroskopie sind von großem medizinischen Interesse: sie bieten nicht nur sämtliche Vorteile nicht-invasiver Untersuchungsmethoden wie z.B. keine externen Tracer, keine Strahlenexposition und Kontrastmittel, sondern ermöglichen darüber hinaus als einzige Methode die Besonderheit, die energiereichen Phosphorverbindungen PCr und ATP in vivo zu erfassen; somit wird der Blick in die arbeitende Zelle ermöglicht. [8, 24, 25]. Aber sowohl die Probleme der geringen Empfindlichkeit der ^{31}P -Spektroskopie [26] als auch die Kontamination von Signalen aus dem umliegenden Gewebe wie z.B. der Leber und der Brustmuskulatur führen zu einer Qualitätseinbuße der Spektren und somit zu einer geringeren Aussagekraft. Um die Aussagekraft der ^{31}P -Spektroskopie zu erhöhen, wurden im Laufe der Zeit verschiedene Lokalisationstechniken mit dem Ziel der besseren Positionierung des zu untersuchenden Bereichs und folglich dem Ziel einer verminderten Kontamination entwickelt. Zu Beginn der ^{31}P -Spektroskopie am Herzen wurden zur Ortsselektion Einzelvolumenmethoden wie DRESS (*Depth-Resolved Surface Coil Spectroscopy*) oder ISIS (*Image-Selected in vivo Spectroscopy*) eingesetzt

[19], die nur Signale aus relevanten Bereichen messen – möglichst kontaminationsfrei [27, 28].

DRESS ermöglicht durch Einstrahlung eines HF-Pulses im B_0 -Gradientenfeld die genaue Ortsdetektierung [19]. Der Nachteil von DRESS ist allerdings der starke Signalverlust durch T_2 -Effekte, die durch die relativ lange Zeit zwischen HF-Puls und Datenakquisition hervorgerufen werden.

Die Messtechnik ISIS beruht auf der Einstrahlung eines 180° und eines darauf folgenden 90° HF-Puls in das zu untersuchende Volumen [19]. Anschließend wird jeweils auf Datenempfang geschaltet. Zum Schluss erhalten die Signale umliegender Bereiche durch Berechnung den Wert Null, so verbleiben nur Signale aus dem gewählten Messbereich. Die Vorzüge von ISIS liegen in der einfachen Durchführung der Messung ebenso wie in der schnellen Aufnahme der Daten. Nachteilig ist zum einen die Voxelgröße von ca. 50 cm^3 , zum Anderem die unveränderliche Aufnahme eines Volumens, welches schon bei der Messung ausgewählt und festgelegt werden muss.

Für globale Herzerkrankungen sind beide Methoden geeignet und wurden lange erfolgreich eingesetzt [29-31]. Bei regionalen Erkrankungen des Myokards erreichen aber beide Techniken durch die oben beschriebenen Nachteile ihre Grenzen. Seit Anfang der 90er Jahre werden vermehrt andere Techniken in der spektroskopischen Bildgebung eingesetzt [32]. Vor allem die Einführung der Mehrvolumentechnik CSI eröffnete neue Möglichkeiten in der ^{31}P -Spektroskopie des Herzens. So ist zum Ersten die Auswahl der Untersuchungsvolumina auch noch nach der Datenaufnahme möglich; ebenso bietet die exaktere Positionierung der Voxel an die Herzwand durch Voxel-shifting eine Verringerung der Kontamination. Dennoch sind die gewonnenen Spektren durch partial volume effect (*zu große Volumen - Signalbeiträge benachbarter Gewebe*) und voxel bleeding (*vor allem bei phasenkodierten Techniken Signalanteile aus benachbarten Voxel*) nicht frei von Kontaminationen.

Trotzdem ist es durch die CSI-Technik teilweise möglich regionale Herzerkrankungen wie KHK und Myokardinfarkt in den vorderen Bereichen des Myokards zu detektieren. Außerdem ist die Einführung von CSI in der ^{31}P -Spektroskopie für das SLOOP-Verfahren nötig.

1.3.2.3.1 3D-CSI

Um eine genaue Lokalisation des Zielvolumens zu erhalten, wird in den letzten Jahren in der ^{31}P -MR-Spektroskopie vor allem das so genannte chemical shift imaging (CSI) [32] zunehmend verwendet [24, 33, 34]. Beim CSI werden den Signale zwischen Anregung und Aufnahme noch örtliche Informationen in Form von Phasenkodierungen mit auf den Weg gegeben. Die von uns verwendete Multivoxel-3D-CSI-Technik unterscheidet sich von der 1D-CSI und 2D-CSI dadurch, dass nach dem Anregungsimpuls HF zur Ortsselektion alle drei Raumrichtungen (x , y , z) unabhängig voneinander phasenkodiert werden. Durch die unterschiedlichen Phasen der einzelnen Signale, die durch lineare Änderungen der Gradientenfeldstärken erreicht werden, gewinnt man genaue Ortsinformationen. Die gemessenen Signale der einzelnen Phasenkodierschritte werden in einen mathematischen Datenraum (k -Raum) geschrieben. Die gemessene Anzahl der Phasenkodierschritte in jede Raumrichtung liegt bei 8 oder 16. Um die schlechte Empfindlichkeit der ^{31}P -Atome und das somit niedrige SNR zu verbessern, wird der Datenraum mehrmals gemessen und gemittelt. Für die bei einer Herzuntersuchung verwendet Datenmatrix von $16 \times 16 \times 8$ werden also 2048 Anregungen aufgenommen. Die Fourier-Transformation (FT) entschlüsselt die gewonnenen Signale in Frequenzspektren. In der Durchführung bietet die 3D-CSI die Möglichkeit eine Schichtplanung genau entlang der Herzachsen vorzunehmen. Der Vorteil ist die bessere Voxelübereinstimmung mit der geometrischen Struktur des Herzens [8]. Auch die Option der Veränderung des Voxelgitters noch nach der Messung schafft den Vorteil der genauen Platzierung des Voxels im Herzmuskel.

Obwohl durch die Verwendung der 3D-CSI Technik die Kontamination schon reduziert werden konnte, ist es weiterhin ein Problem, dass die anliegenden Voxel zum Signal des interessierenden Voxels beitragen [35]. Die räumliche Antwortfunktion (*spatial response function*, SRF) beschreibt den Signalbeitrag für jeden Punkt im Raum. Die SRF in Abbildung 1.9 stellt die Signalüberschneidungen aus den benachbarten Voxelarealen dar. Ein weiterer Nachteil der 3D-CSI-Aufnahmetechnik gegenüber z.B. den Single-Voxel-CSI ist die lange Messdauer für den Patienten. Die Messzeit beträgt bei 1 Mittelung, einem FOV von $400/320$ und in Abhängigkeit der Herzfrequenz im Mittel 30 Minuten.

1.3.2.3.2 Akquisitionsgewichtetes-CSI

Ein Weg, die SRF zu verbessern, ist die nachträgliche Wichtung des k -Raums [36]. Der Nachteil dieser Methode ist allerdings, dass die SRF breiter wird und somit die räumliche Auflösung sinkt. Da aber das CSI-Experiment schon mit einer recht niedrigen Auflösung aufgenommen wird, würde die Lokalisation des Signals noch schlechter werden.

Um nun den Signalverlust zu verringern, kann die Wichtungsfunktion schon während der Messung durchgeführt werden [37]. Bei der Aufnahme mit normalen CSI wird der gesamte Datenraum mehrmals gemessen und gemittelt. Bei der AW-CSI Datenaufnahme werden die Wiederholungen der Phasenkodierschritte in der Mitte des k -Raums öfters aufgenommen. Eine geeignete Wichtungsfunktion, um die Schwingungen der SRF zu minimieren, ist die Hanning-Funktion [36].

So hat bei der Aufnahme einer Messung mit normaler 3D-CSI-Technik die räumliche Antwortfunktion (*SRF*) eine ungünstige Form [9]. Diese sinc -Funktion entsteht als Folge einer begrenzten Abtastung des k -Raums. Die akquisitionsgewichtete spektroskopische Bildgebung versucht nun, durch ein verändertes Auslesen der in der Messung aufgenommenen Datenmatrix eine bessere Form der SRF zu erhalten [38]. So wird die Datenakquisition einzelner Messschritte des Experiments in der Mitte des k -Raums häufiger wiederholt als andere. Es werden also im praktischen Fall die äußeren Bereiche im k -Raum nur einmal ausgelesen bzw. erhalten in der Wichtungsfunktion den Wert Null.

Die so erhaltene SRF mittels AW-CSI im Vergleich zu der SRF einer herkömmlichen 3D-CSI Messung ist in Abbildung 1.9 dargestellt.

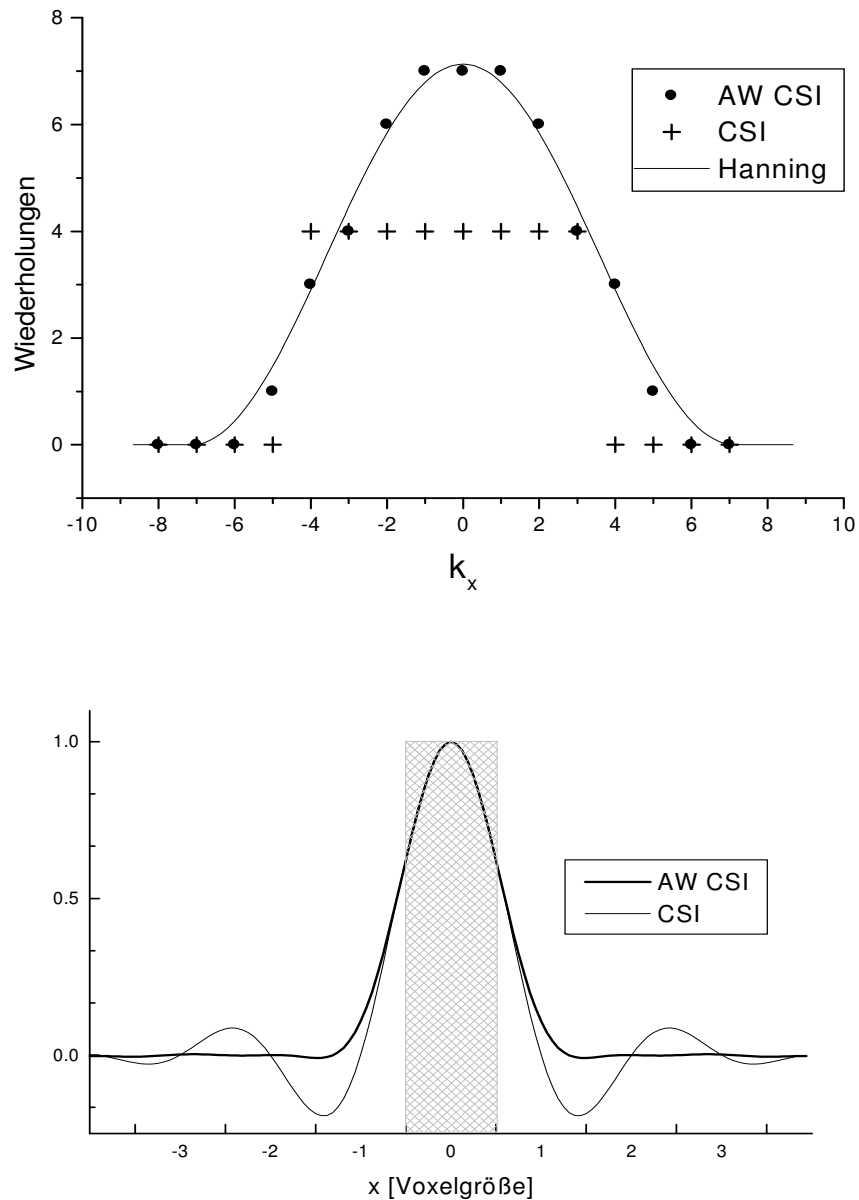


Abbildung 1.9: Die Anzahl der Wiederholungen der Punkte im k -Raum ist für die verwendete AW CSI und CSI Sequenz dargestellt. Die verwendete Wichtungsfunktion stimmt mit der theoretischen Hanning-Funktion sehr gut überein. Somit können die auf beiden Seiten der SRF liegenden Schwingungen fast vollständig beseitigt werden, welches eine deutlich geringere Kontamination gegenüber der ungewichteten Sequenz zur Folge hat. Innerhalb des nominellen Voxels der CSI-Sequenz stimmen die SRFs sehr gut überein; modifiziert nach [39]

1.3.2.4 Auswerteverfahren

1.3.2.4.1 Relative Quantifizierung

Die Datenauswertung (*postprocessing*) ist für die MR-Spektroskopie ebenso entscheidend wie die Datenakquisition. Es sind mehrere Modelle insbesondere für die relative Auswertung der Daten entwickelt worden. Diese Auswerteverfahren liefern eine relative Quantifizierung, d.h. Ergebnisse der Metaboliten werden im Verhältnis zueinander angegeben. In dieser Arbeit wurden, um die gewonnenen 3D-CSI-Rohdaten relativ zu quantifizieren, einmal das Auswerteprogramm LUISE am MR-System vom Anbieter (*Siemens Medizintechnik, Erlangen*) als Standard implementiert und zum anderen die Software AMARES [40] verwendet. Der wesentliche Unterschied der relativen Auswerteverfahren basiert auf der Einteilung in die Frequenzdomäne und die Zeitdomäne. So wird bei der Spektrenauswertung mittels LUISE die Anpassung direkt an das Resonanzfrequenzspektrum vorgenommen. Bei der AMARES-Auswertung hingegen ist die automatische Anfittung der Resonanzlinien in der Zeitdomäne an das FID möglich.

Für beide Methoden ist charakteristisch, unabhängig von LUISE und AMARES, dass der Auswerter die Platzierung von quaderförmigen Untersuchungsvolumina (*zu meist 25 ccm³*) vornimmt. Die Voxel können nicht immer optimal auf die interessierenden anatomischen Strukturen gelegt werden. So liegt im Herz das Voxel nicht nur im Muskelgewebe, sondern auch im blutgefülltem linken und/oder rechten Ventrikel. Zusätzlich sind die Spektren mit Signalen nahe liegender Regionen, vor allem durch die Rippen- und Brustmuskulatur kontaminiert. Für die Konzentrationen der einzelnen Metaboliten wird anschließend nur bei LUISE ein Flächenintegral unter dem jeweiligen Metabolitenpeak als Maß bestimmt. Bei LUISE erfolgt dieses „Anfitten“ des Metabolitenintegrals weitgehend manuell, welches bei schlechten SNR vorteilhaft sein kann. Von Nachteil bei der Anwendung von LUISE ist sowohl die relative lange Auswertungszeit (*30 - 40 min*) als auch die starke subjektive Beeinflussbarkeit durch den Auswerter. Hingegen läuft beim neueren Verfahren AMARES die Bestimmung der Signalintensität unter das ermittelte ³¹P-Spektrum weitgehend automatisch ab.

Hauptkritikpunkt bei der Verwendung von relativen Auswerteverfahren in der ³¹P-Spektroskopie ist die fehlende Gewinnung von absoluten Konzentrationen der HEPs. So können mit ermittelten Verhältniswerten von PCr/ATP keine genauen Rückschlüsse auf

den Stoffwechsel z.B. bei ischämischen Herzerkrankungen gezogen werden, da bei Ischämie beide Metaboliten, PCr und ATP, erniedrigt sind, das Verhältnis von PCr zu ATP aber gleich bleiben kann. Das Ziel muss deshalb die getrennte Messung der einzelnen Metaboliten sein, um dann die absoluten Konzentrationen quantifizieren zu können und somit auch eine genauere Beurteilung bei pathologischen Stoffwechsellagen zu erlangen.

1.3.2.4.2 Absolute Quantifizierung

Für das Ziel, die Auswertung von Metaboliten absolut zu quantifizieren, sind andere Verfahren nötig. Die Anzahl an bisher erfolgreich durchgeführten Messungen zur Absolutquantifizierung der HEPs war sehr gering [24, 30, 41, 42].

Auf der einen Seite kamen Methoden zum Einsatz, die Bezug auf einen internen Standard nahmen [24]. Bottomley gelang 1996 mit einer 1D-CSI Aufnahmetechnik unter Bezugnahme auf eine interne Referenz die Messung der HEP-Konzentrationen. Im menschlichen Körper sind Phosphorverbindungen, die in ausreichender Konzentration vorkommen, jedoch nicht vorhanden. Von Bottomley wurde deshalb das Wasserstoffsignal als interner Standard vorgeschlagen [24]. Mittels Korrekturfaktoren für Wasser und Fett werden PCr- und ATP-Konzentrationen errechnet.

Die Verwendung eines externen Standards zur Quantifizierung der Absolutwerte von PCr und ATP wurde neben Bottomley [41] auch von Yabe [42] und Okada [30] eingesetzt. Dabei wurden verschiedene Techniken wie DRESS [30], 2D-CSI [42] und 3D-CSI [41] zur Aufnahme der spektroskopischen Daten verwendet. Dabei wurde mit der Kenntnis über die genaue Konzentration in der jeweiligen Referenz das zu untersuchende Gewebe kalibriert. Auch ging bei der Bestimmung der Konzentrationen bei allen Methoden ein so genanntes Vorwissen (*prior knowledge*) über das Experiment und die Korrekturfaktoren in die Berechnung mit ein.

Die Probleme, die sich mit Verwendung dieser bisher eingesetzten Verfahren ergeben, sind zum einen durch die angewendeten Aufnahmetechniken z.B. DRESS und ISIS gegeben (*siehe 1.3.2.3*). So wird vor allem durch die kubische Form der Voxel und auch partial volume effects die Kontamination der Spektren stark beeinflusst, zum anderen aber auch durch die Vielzahl an globalen Korrekturfaktoren, welche die Fehlerwahrscheinlichkeit erhöhen.

Das von uns verwendete Verfahren für die Absolutquantifizierung von Metabolitenkonzentrationen ist SLOOP (*Spectral Localization with Optimal Pointspread Function*) [10]. SLOOP ist eine Weiterentwicklung des SLIM-Verfahrens [43]. Es bietet im Vergleich zu den o.g. Verfahren eine Reihe von Vorzügen. Ein großer Vorteil besteht in der Möglichkeit der freien Positionierung der Voxel (*Kompartimente*) exakt entlang der Organgrenzen [44]. Ziel ist es, vom aufzunehmenden Signal möglichst viel zu messen und nur aus einer bestimmten Region. Es gibt viele Faktoren, die das aufzunehmende Signal bei der ^{31}P -Spektroskopie beeinflussen: Inhomogenitäten, lokale Flipwinkel, T_1 - und T_2 -Effekte. Die Informationen über diese Faktoren (*prior knowledge, Vorwissen*) macht sich nun SLOOP zur Optimierung des Signals zu Nutze [45]. In dieses Vorwissen geht auch die Kenntnis über den Ablauf und den Aufbau des Experiments mit ein. Auch die Messinformationen des jeweiligen Körperorgans tragen zum priori Wissen bei. In vorangegangenen Experimenten wurden auch die Konzentrationen und T_1 -Zeiten der Phosphormetaboliten in den angrenzenden Organen bestimmt. Die Abgrenzung der einzelnen Organe zueinander wird auf Protonenbildern eingezeichnet. Die dadurch erhaltenen räumlichen Informationen verwendet SLOOP in seiner Auswertung wiederum als Vorwissen. Zur Kalibrierung des gemessenen Signals verwendet SLOOP eine externe Referenz: ein mit Phosphor gefülltes Röhrchen, das auf der Sende-Empfangsspule befestigt ist. Die Konzentration dieser Phosphorlösung ist bekannt. Das gesamte Vorwissen wird nun während der Rekonstruktion des CSI-Datensatzes in einem Modell berücksichtigt [44].

1.4 Energiemetabolismus und Physiologie

1.4.1 Grundlagen des Zellstoffwechsels

Alle Zellen des menschlichen Organismus sind ständig auf Energiezufuhr angewiesen. Die Energie wird im menschlichen Organismus für die Synthese von Zellbestandteilen, für aktive Transportvorgänge, für mechanische Kontraktionsarbeit in der Muskelzelle und zur Aufrechterhaltung der Körperkerntemperatur benötigt. Die für diese Lebensvorgänge benötigte Energie gewinnt der menschliche Körper durch die Spaltung von Fetten, Eiweißstoffen und Kohlenhydraten aus der zugeführten Nahrung. Diese durch katabole Reaktionen frei werdende chemische Energie wandelt der Körper in

Wärme um oder speichert sie vorübergehend in energiereichen chemischen Verbindungen. Die wichtigsten und häufigsten energiereichen Verbindungen sind das Adenosintriphosphat und das Phosphokreatin [46]. ATP wird für die meisten anabolen Prozesse der Zelle als universeller Energieüberträger herangezogen. Die direkte Herstellung von ATP läuft sehr gering über die Glykolyse im Zytoplasma, stärker aber über den Zitronensäurezyklus, die β -Oxidation und die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien ab. Die PCr-(Re)Synthese läuft z.B. nach Muskularbeit rasch über die mitochondriale Kreatinkinase-Reaktion ab.

1.4.2 Muskelzelle

Die Kontraktionsfähigkeit der faserartigen Muskelzellen ermöglicht die Fortbewegung, den Herzschlag und andere lebenswichtige Funktionen des menschlichen Körpers. Die kettenartige und regelmäßige Anordnung der kleinsten funktionellen Einheiten - Sarkomere - bildet in den Myofibrillen die Querstreifung. Jedes Sarkomer besteht aus zwei Gruppen komplex aufgebauter Proteine Aktin und Myosin. Am Aufbau des Zytoskeletts der Myofibrillen sind weitere Proteine wie Dystrophin, Desmin und Vinculin beteiligt. Kontraktion und Erschlaffung der Muskelzellen werden durch die Theorie der gleitenden Filamente erklärt. Eine sich wiederholende Kippbewegung der Myosinköpfchen bewirkt das Gleiten der Aktinfilamente tiefer zwischen die Myosinfilamente. Die für diesen Prozess benötigte Energie stellt das ATP zur Verfügung. ATP wird in den Mitochondrien der Zelle durch die oxidative Phosphorylierung produziert. Durch die Bindung von ATP am aktiven Teil des Myosinköpfchens löst sich die starke Verbindung zwischen Myosin und Aktin und das Myosinköpfchen richtet sich auf. Eine erneute Bindung von Myosin und Aktin ist erst durch die folgende hydrolytische Abspaltung der endständigen Phosphorsäureanhydridverbindung des ATPs durch die ATPase-Aktivität des Myosinköpfchens möglich. Die beiden Hydrolyseprodukte ADP und anorganisches P_i im Myosinköpfchen steigern die Affinität des Myosins zum Aktin. Die Abgabe zuerst von P_i und dann von ADP bewirkt die Kippbewegung des Myosinköpfchens [47].



Gleichung 1.3

Ein Kontraktionszyklus verbraucht 1 ATP. Für rasche Muskelkontraktion, wie beim Herz- oder Skelettmuskel, laufen viele dieser Zyklen ab, dementsprechend ist der ATP-Verbrauch erhöht.

Der ATP-Vorrat in der Körperzelle ist allerdings so gering (*ca. 5 mmol ATP/kg Nassgewicht*), dass für diese ständig ablaufenden, energieverbrauchenden Prozesse in der Muskelzelle Mechanismen zur Verfügung stehen müssen, die die rasch erschöpften ATP-Speicher wieder sehr schnell und effektiv auffüllen (*Abbildung 1.10*). Der direkte ATP-Transfer von den Mitochondrien zu den Myofibrillen reicht für diese Energiebereitstellung nicht aus. Für diesen Prozess steht das Phosphokreatin in der Zelle zur Verfügung. Durch seine kleinere Molekülgröße kann das PCr schneller durch die äußere mitochondriale Membran diffundieren als das größere ATP-Molekül. Die Zelle verfügt über das Kreatinphosphat-Kreatinkinase-System, um den schnellen und effektiven Energietransport zwischen den Mitochondrien und den Myofibrillen zu gewährleisten. Dieses Transportsystem kommt in zweifacher Ausführung, einer mitochondrialen und einer zellulären Form vor. Das mitochondriale Isoenzym Kreatinkinase an der Außenseite der mitochondrialen Innenmembran (*Intermembranraum*) [48] transportiert die produzierte Energie in Form von ATP, welches zuvor über den Adenylat-Translokator aus der Matrix ausgeschleust wurde [49], über Phosphatgruppenübertragung auf Kreatin aus den Mitochondrien ins Zytoplasma [50]. Das Phosphokreatin kann seinen Phosphatrest ohne Umweg mit der zytosolischen Kreatinkinase, die sich in der Nähe der Myofibrillen und dem sarkoplasmatischen Retikulum befindet, auf das ADP übertragen [48]. Dieses Modell des Phosphokreatin-Shuttles von Bessman [51] läuft so schnell ab, dass das PCr als Sofortspeicher für die Resynthese des ATP fungiert. Das PCr ist somit im Zellmetabolismus kurzzeitiger Energiepuffer und Energietransporter zwischen den Mitochondrien und dem Ort des energieverbrauchenden Prozesses [52].

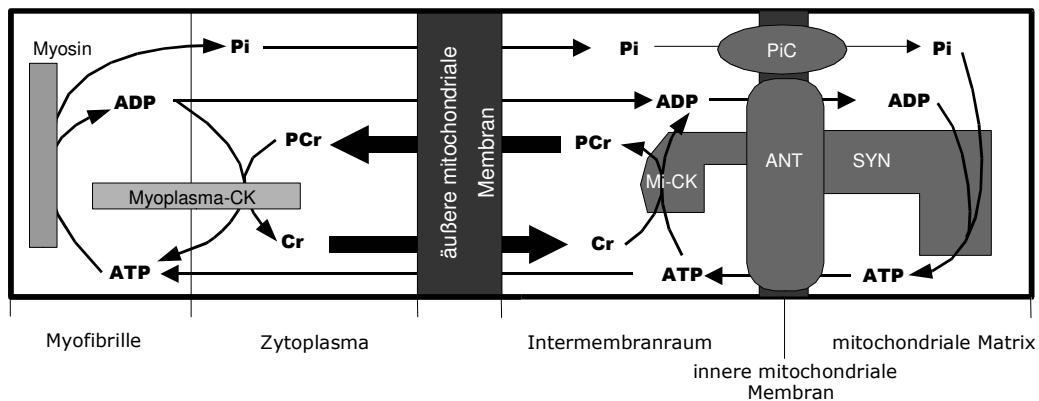


Abbildung 1.10: Die Abbildung 1.10 zeigt den Zusammenhang der Kompartimente in der Muskelzelle (modifiziert nach [48]). Während der Kontraktion der Myofibrille ist die Hydrolyse von ATP nötig. ATP wird aus ADP und P_i (über den P_i -Carrier zurück ins Mitochondrium) über die mitochondriale ATP-Synthase (SYN) produziert, gelangt über den Adenin-Nucleotid-Translokase (ANT) in den Intermembranraum und wird dort über die mitochondriale Kreatinkinase (Mi-CK) zu PCr verstoffwechselt. ATP diffundiert aber auch in geringen Mengen selbst von den Mitochondrien zum Myosin. Den Hauptanteil der Resynthese am Verbrauchsort stellt das PCr zur Verfügung, welches über den Phosphokreatin-Shuttle die zwei Kompartimente schnell verbindet.

Unter normalen Stoffwechselbedingungen in der Zelle stehen die Konzentrationen von ATP und PCr über die reversible Kreatinkinase-reaktion in Beziehung:



Gleichung 1.4

Dabei ist die Kreatinkinase-reaktion ungefähr 10-mal schneller als die ATP-Synthese in den Mitochondrien. In der leicht sauren Umgebung der Myofibrillen läuft die Reaktion von rechts nach links. Die Steuerung der einzelnen Metabolitenkonzentrationen funktioniert über sich anpassende Signalmechanismen. Bei leichten Schwankungen im zellulären Metabolismus bleiben die Konzentrationen von ATP und PCr konstant. Mit zunehmenden Schwankungen wie z. B. bei Sauerstoffmangel oder bei extremer Muskelarbeit, fällt zuerst der PCr-Spiegel ab [53, 54]. Die normale Konzentration von ATP wird durch die Phosphokreatin-Shuttle-Reaktion weiterhin aufrechterhalten. Bei weiterer und längerer Zunahme der Störungen fällt auch die ATP-Konzentration ab [42]. Ein Nachweis der Konzentrationen der beiden hochenergetischen Phosphate ATP

und PCr mit der ^{31}P -Spektroskopie spielt daher für das Verständnis der Zellstoffwechsel ein bedeutende Rolle [27, 41, 55].

1.4.3 Physiologie und Energiestoffwechsel der Skelettmuskulatur

Die Skelettmuskulatur ist in erste Linie für Bewegungsabläufe, die Fortbewegung, aber auch für die verbale und nonverbale Ausdrucksform der Menschen zuständig.

Die quergestreifte Skelettmuskulatur ist kein homogenes Gewebe, sondern besteht aus den Muskelfasern Typ I (*slow twitch*) und II (*fast twitch, Typ IIA, IIB*), die für die Halte- und Dauerbelastung bzw. für schnelle Muskelbewegungen ausgelegt sind. Je nach Muskel ist der Anteil beider Typen unterschiedlich ausgeprägt (z.B. *M. soleus* 86% Typ-I und 14% Typ-II). Beide Typen besitzen eine unterschiedlich starke Ausprägung und Ausstattung von Kapillarnetzen, Mitochondrien, Myoglobingehalt und metabolischen Enzymen. Dies zeigt sich in den maximalen Flussgrößen der verschiedenen Stoffwechselwege. Aber es ist auch durch Anpassungsvorgänge auf mechanischer und neuromuskulärer Ebene z.B. Training oder Bettruhe und hormonale Wirkungen ein Übergang von einem zum anderen Muskeltyp möglich. Damit geht auch eine Veränderung des Enzymapparates einher, also ein Wechsel z.B. bei gesteigerter neuromuskulärer Aktivität vom anaeroben-glykolytischen hin zum aeroben-oxidativen Stoffwechsel und umgekehrt.

Die energieverbrauchenden Prozesse der Kontraktion und der Relaxation sind von der Spaltung von ATP in ADP und P_i abhängig. Der Stoffwechsel der Muskelzelle ist vorrangig für die Bereitstellung von ATP ausgelegt und passt je nach Zustand die Verstoffwechselungswege der Substrate an. So werden in Ruhe Glucose und Fettsäuren oxidiert oder als Glykogen zur Speicherung umgewandelt. Die Skelettmuskelzelle ist auch in der Lage z. B. bei Hunger oder Diabetes mellitus Ketonkörper Aceton und β -Hydroxybutyrat abzubauen. Mit Zunahme der Muskelarbeit verändert sich die Verstoffwechslung von Substraten, indem Glucose und Fettsäuren durch Lipolyse im Fettgewebe vermehrt in der Muskelzelle oxidiert werden. Bei weiter ansteigender Muskelarbeit wird noch mehr Glykogen abgebaut und metabolisiert. Bei kurz andauernden schlagartig einsetzenden maximalen Muskeltätigkeiten wird auf die hochenergiereichen Phosphate und die anaerobe Glykolyse zurückgegriffen, um die

ATP-Konzentration aufrecht zuhalten, bei denen auch hier dem Kreatinkinasesystem eine wichtige Rolle zu kommt [52, 56].

1.4.4 Physiologie und Energiestoffwechsel des Herzens

Das Herz ist ein Hohlmuskel, der durch seine besondere Konstruktion sowohl Druck- als auch als Ansaugpumpe des vaskulären Systems dient. Das Herzgewicht liegt bei etwa 350-500g. Im Ruhezustand schlägt das Herz eines gesunden Erwachsenen etwa 60 bis 80-mal pro Minute. Ein Herzschlag setzt sich aus einer Kontraktionsphase, der Systole, und einer Erschlaffungsphase, der Diastole, zusammen. Das Herz kann die Diastole verkürzen oder verlängern und so an eine veränderte Herzfrequenz anpassen. Die Systole ist meist konstant.

Die Herzwand besteht hauptsächlich aus Myokard und nur zu geringem Teil aus erregungsbildenden und -leitenden Zellen. Der Herzmuskel hat im Gegensatz zur Skelettmuskulatur einige Besonderheiten: meist nur einen Zellkern pro Zelle, unregelmäßige Verteilung der Myokardzellen, Glanzstreifen als Zell-Zell-Verbindungen, unwillkürlich rhythmisch-kontinuierliche Kontraktionen, längere Refraktärzeit und kompliziertere Kontraktionsauslösungen.

Der Herzmuskel ist für seine Energiegewinnung hauptsächlich auf die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien angewiesen [57]. Als Substrate verstoffwechselt das Herz freie Fettsäuren (50-60%), Glucose (30%) und Lactat (20%). Je nach Konzentration der einzelnen Substrate und des Sauerstoffgehalts im Blut kommt es zu einer Anpassung der jeweiligen Verstoffwechslungswege (*β -Oxidation, Glykolyse, Lactatdehydrogenase*) [57]. Bei normaler Stoffwechsellage und regulärem O₂-Angebot besteht ein Gleichgewichtszustand zwischen den ATP-benötigenden Reaktionen (*Kontraktion, Strukturerhaltung, Ionengradienten*) und der Resynthese von ATP. Der ATP und PCr-Spiegel wird im gesunden Herzmuskel auch bei wechselnden Anforderungen weitgehend konstant gehalten [24, 55, 58]. Dem in 1.4.2 erwähnten Phosphokreatin-Shuttle kommt im Metabolismus des Myokards hierbei eine bedeutende Rolle zu [59].

1.5 Herzerkrankungen

1.5.1 Diagnostische Verfahren

Bei der Beurteilung der Myokarderkrankungen kommen heute verschiedene technische Verfahren zum Einsatz.

1.5.1.1 Kardiologische Verfahren

- *Elektrokardiographie*

Die Elektrokardiographie bietet die rasche Möglichkeit, bei akuten Herzproblemen einen ersten Eindruck über den Zustand des Herzens zu gewinnen. Eine erste unspezifische Filterung verschiedenster Herzerkrankungen ist mit dem EKG möglich.

- *Echo-/Dopplerkardiographie*

Die Echo- und die Dopplerkardiographie erlauben Aussagen über kardiale Strukturen und die schnelle, nicht invasive dynamische Darstellung und Messung der systolischen und diastolischen Funktionsparameter des Myokards. Die Nachteile der Echo- und Dopplerkardiographie sind die Variabilität der Schallbarkeit des Patienten, die Abhängigkeit von der Erfahrung des Arztes und das Fehlen einer Standardisierbarkeit. Auch ist die Dopplerkardiographie für die Diagnosestellung der diastolischen Dysfunktion nur bedingt geeignet. Durch die großen Fortschritte auf dem Gebiet der Echokardiographie in letzter Zeit können aber wesentliche Verbesserungen in der Diagnostik erzielt werden. So bietet vor allem die 3D-Echokardiographie die Vorteile der genaueren anatomischen Rekonstruktion der Daten in real-time. Die Vorzüge des Tissue-Harmonic-Imaging liegen in der besseren Bildqualität und Bildauflösung von Problemzonen der konventionellen Echokardiographie, und damit auch in der leichteren Schallbarkeit schwer schallbarer Patienten.

- *Herzkatheteruntersuchung*

Die invasiven Verfahren Herzkatheter und Koronarangiographie haben in der Herzdiagnostik einen hohen Stellenwert, denn es können Diagnostik, Funktionsuntersuchung und gleichzeitig Therapie verknüpft werden. Die sehr gute bildliche Auflösung auch kleinster Gefäße bietet für spätere Bypassoperationen eine genaue Planungsmöglichkeit.

1.5.1.2 Nuklearmedizinische Verfahren

Nuklearmedizinische Verfahren wie SPECT (*Single Photonemission Computertomography*) -Szintigraphie und PET (*Positron Emission Computertomography*) -Untersuchung werden heute vor allem eingesetzt, um Aufschlüsse über die globale und regionale Myokardvitalität zu gewinnen.

- *SPECT-Szintigraphie*

Die Thallium-SPECT-Szintigraphie kann mittels Stressverfahren einen Nachweis über die Ausdehnung des Infarktes und die Myokardvitalität, vitales oder avitales Infarktgewebe, erbringen. Der Einsatz der szintigraphischen SPECT-Verfahren ist heutzutage verbreitet und etabliert. Die Sensitivität dieser Technik, je nach verwendetem Nuklid, liegt bei ca. 90%, die Spezifität hingegen bei ca. 80% [60]. Durch den Einsatz von Radiopharmaka als Tracer ist der Patient aber einer Strahlenexposition ausgesetzt.

- *PET*

Die PET-Untersuchung zeigt bei der Beurteilung der Myokardperfusion ein sog. Mismatch zwischen den beiden Substanzen ^{13}N -Ammoniak und ^{18}F FDG (*Fluorodeoxyglukose*). Die PET-Technik erlaubt durch die Beurteilung von Perfusion, Substratstoffwechsel und autonomer Innervation des Myokards nicht nur eine Diagnosestellung, sondern es können auch prognostische Daten zur Abklärung einer KHK gewonnen werden. Die Vorteile der PET-Untersuchungen liegen in der hohen Sensitivität und Spezifität. Die entscheidenden Limitationen sind die geringe Verfügbarkeit, die hohen Kosten, die Strahlenexposition und das begrenzte Auflösungsvermögen.

1.5.1.3 Radiologische Verfahren

- *Computertomographie*

Die CT-Untersuchungen kommen hauptsächlich bei folgenden Krankheitsbildern zum Einsatz: kardiale Tumore, Perikarderkrankungen und aortale Erkrankungen. Durch die weitreichende Verfügbarkeit und die leichte Nachvollziehbarkeit der Befunde stellt die CT eine Methode dar, die vor allem Aufschluss über die anatomischen und morphologischen Verhältnisse im myokardialen Bereich gibt. Mittels neuer ultraschneller 16-Schicht-Spiral-CT-Technik lässt sich aber auch Herzdiagnostik mit

der Fragestellung bei KHK und Ischämie durchführen, indem die Kalkablagerungen der Koronararterien beurteilt werden. Aber auch hier ist der Patient einer Strahlenexposition von ca. 5-10 mSV ausgesetzt.

- *MR-Tomographie*

Die MR-Tomographie ist heute fester Bestandteil der radiologischen Diagnostik bei einer Vielzahl von Organsystemen. Die Ergebnisse der Anwendung am Skelett- und Weichteilsystem sind überragend. Aufgrund zunehmender invasiver diagnostischer Maßnahmen ohne Revaskularisierungsmaßnahmen bedarf es einer nicht invasiven Methode zur Myokarddiagnostik und insbesondere zur Ischämiediagnostik. So kommt seit ca. 5 Jahren vor allem durch technische Fortschritte wie z.B. schnellere Aufnahmesequenzen, EKG-Triggerung und Reduzierung der Atemartefakte die MR-Tomographie auch zunehmend in der Herzdiagnostik zum Einsatz: bei der Darstellung von morphologischen Prozessen, bei der Beurteilung von funktionellen Parametern und der Gewebecharakterisierung. Der Kardio-MRT wird durch eine Vielzahl von Vorteilen gegenüber anderen Verfahren der Herzdiagnostik eine große Zukunft vorausgesagt. So bietet die MRT eine hohe Auflösung und freie Wahl der Schichtführung am Myokard. Auch hat die MRT-Technik vor allem den Vorteil der reproduzierbaren Quantifizierung der Funktionsparameter. Der Einsatz der Kardio-MRT in der Herzdiagnostik bei der Darstellung von morphologischen Prozessen, bei der Beurteilung von funktionellen Parametern, der Gewebecharakterisierung und zukünftig durch bessere Ortsauflösung auch der Koronarien ist durch die Durchführung in einer Sitzung dem sog. One-Stop-Shop einzigartig. In Kombination mit der MRS würde so die optimale Herzuntersuchung geliefert werden. Aber die relativ hohen Kosten, der Einsatz spezifischer Kontrastmittel, der Zeitbedarf einer Herzmessung und vor allem die zeitaufwendige Auswertung sind als nachteilig zu sehen.

- *MR-Spektroskopie*

Die MR-Spektroskopie liefert als einzige Methode mit der nicht-invasiven Erfassung von hochenergetischen Phosphaten entscheidende Aufschlüsse über den myokardialen Stoffwechsel bei verschiedenen Herzerkrankungen. Seit Anfang der 90er Jahre und zunehmend euphorisch werden die gewonnenen Ergebnisse dieser Technik gelobt: die Gründe dafür sind zum einen die Nichtinvasivität - also ein ohne externe Tracer auskommendes Verfahren - und die Möglichkeit der Kombination mit der MR-

Bildgebung. Aber auch die Verwendung der Vielzahl an verschiedenen Parameter wie ^1H , ^{31}P , ^{14}N und ^{23}Na mittels MRS zeigen die breite Anwendung der MRS zur Beurteilung des Stoffwechsels an verschiedenen Organen. Da die MRS ohne die Verwendung von externen Tracern oder Kontrastmitteln auskommt, ist der Untersuchungsablauf für den Patienten sehr schonend. Die Empfindlichkeit und daraus resultierende geringe Auflösung, die Kontamination der Spektren und die eingeschränkte Quantifizierbarkeit der Metaboliten zeigen jedoch die Einschränkungen der MRS auf. Auch ist eine Prüfung der Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu anderen Methoden in der Herzdiagnostik noch nötig. Diese Einschränkungen der MRS sind aber durch weitere Fortschritte in der Entwicklung von Hardware und Software überwindbare Probleme, wie auch diese Arbeit zeigt.

1.5.2 Regionale Herzerkrankungen – die Myokardischämie

Die koronare Herzkrankheit (*KHK*) ist die Hauptursache für regionale Erkrankungen des Herzens. Die Pathogenese der koronaren Herzkrankheit ist sehr breit gefächert: So spielen sowohl Veränderungen des Stoffwechsels, immunologische Reaktionen, koagulationsfördernde Prozesse als auch Reaktionen der atherosklerotisch veränderten Herzkranzgefäße mit Thrombozyten eine Rolle, welche sich auch gegenseitig beeinflussen können. Schließlich führen die entstandenen Gefäßläsionen langsam zu einer Lumeneinengung oder verlaufen z.B. durch Ruptur einer Läsion so rasch, dass es zu einer Zunahme des Stenosegrads oder sogar zu einem akuten Gefäßverschluss kommt. Klinisch zeigt sich dann das Bild eines akuten Myokardinfarkts, mit darauf folgenden Rhythmusstörungen, akutem Linksherzversagen und der sich vor allem chronisch entwickelnden linksventrikulären Herzinsuffizienz.

1.5.2.1 Pathophysiologie der Myokardischämie

Eine Verminderung des myokardialen Blutflusses meist auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung und die in der Folge entstehenden Abbauprodukte führen zu einer Störung im Herzstoffwechsel [61]. Wenn somit der O_2 -Partialdruck sinkt, kann ATP nicht mehr über die oxidative Phosphorylierung synthetisiert werden [62, 63]. Über verschiedene Signalmechanismen wird die Ischämietoleranz verlängert. Es kommt zu einer Steigerung der Glykolyse, die aber das Energiedefizit durch die geringe ATP-

Ausbeute nicht vermindern kann [57]. Um über kurze Zeit die ATP-Konzentration noch aufrecht zu erhalten, läuft die Resynthese von ATP noch mehr über die Kreatinkinase-reaktion ab, die als Folge eine Reduzierung des Phosphokreatinspeichers und einen Anstieg des Gehalts an anorganischem Phosphat mit sich bringt [53, 64, 65]. Nach vollständigem Verbrauch von PCr sinkt dann der ATP-Spiegel [42, 66].

Nach Myokardischämie kommt es zu Anpassungsvorgängen (*Remodeling*) des linken Ventrikels, die zu einer Herzinsuffizienz des geschädigten Herzens führen können [4]. Diese Remodelingprozesse spielen sich nicht nur in den durch die Minderperfusion direkt betroffenen Arealen des Herzens, sondern auch im intakten Restmyokard ab [3]. Die Veränderungen des linksventrikulären Myokards finden auf verschiedenen Ebenen statt und lassen sich in drei Abschnitte unterteilen: morphologisches, energetisches und funktionelles Remodeling [67, 68]. Zum besseren Verständnis des energetischen Remodelings konnte die ^{31}P -Spektroskopie experimentell beitragen [4, 7]. Auch konnte ein postinfarzieller veränderter myokardialer Metabolismus in geschädigten und intakten Abschnitten des Herzens mittels der ^{31}P -MRS in klinischen Studien nachgewiesen werden, und so ein Beitrag für das Verständnis der energetischen Umbauprozesse gewonnen werden [8].

Je nach Dauer der Myokardischämie kann es über eine verminderte Wandbewegung (*Hypokinesie*) bis hin zu einem Verlust an Kontraktilität im minderperfundierten Areal (*Akinesie*) kommen. Die Ursache hierfür kann einerseits Narbengewebe, avitales Myokard, sein; auf der anderen Seite muss der Verlust an kontraktile Funktion aber nicht zwingend mit einem irreversiblen Untergang von Myokardzellen verbunden sein, sondern es kann sich auch um vitales Gewebe handeln, das von einer Revaskularisierung profitiert und so eine *restitutio ad integrum* erzielt werden kann. Das vitale myokardiale Gewebe zeigt einen normalen bis leicht gestörten Metabolismus [8, 69]. Zwei Mechanismen spielen dabei eine bedeutende Rolle. Theoretisch werden „hibernating myocardium“ und „stunning heart“ unterschieden, ihre Übergänge sind aber fließend [70]. Auch ist klinisch eine Differenzierung der beiden Formen eines vitalen, aber regional kontraktilitätsgestörten Herzens nicht entscheidend, da für beide dieselbe Therapie - eine Revaskularisation – durchgeführt werden sollte, um so die Komplikationen einer Myokardischämie zu minimieren.

1.5.2.1.1 Hibernierendes Myokard – Hibernation

Rahimtoola prägte den Begriff des „hibernating myocardium“ [71]. Darunter wird ein klinischer Zustand länger andauernder Reduktion regionaler Myokardfunktion im ischämischen Herzen verstanden [72]. Charakteristisch ist die verminderte regionale Kontraktilität. Als Schutzmechanismus reduziert das Myokard aktiv seine kontraktile Funktion zur Anpassung an die verminderte Koronardurchblutung, um so seine strukturelle Integrität und Vitalität zu erhalten [2, 73]. Es stellt sich ein neuer Gleichgewichtszustand auf einem niedrigen Niveau von Sauerstoffangebot und – nachfrage ein. Bei der zeitlich kürzeren Form des hibernating myocardium (*short-term hibernating*) bessert sich nach Reperfusion des Koronarverschlusses die regionale Kontraktionsfunktion des Myokards schnell. Die Reversibilität der lang anhaltenden Form des hibernating myocardium (*long-term hibernation*) nach Revaskularisierung ist abhängig von mehreren Faktoren, wie der Dauer der chronischen myokardialen Ischämie und den vorangeschrittenen strukturellen Veränderungen [2, 70].

1.5.2.1.2 Betäubtes Myokard – Stunning

Der Begriff Stunning (*stunned heart*) bezeichnet eine postischämische Funktionsstörung des Herzens [69]. Dabei kommt es nach vollständiger Reperfusion kurzer myokardialer ischämischer Episoden zur einer längeranhaltenden (*Stunden bis Tage*) kontraktilen Dysfunktion bei normaler koronarer Durchblutung [2, 65, 69]. Der Metabolismus der Myozyten scheint hierbei nicht aus dem Gleichgewicht zu sein [74]. Wie schnell sich das Myokard wieder von der Ischämie erholt ist von der Dauer und Stärke der Minderperfusion abhängig.

1.5.2.2 Diagnostik und Therapie

Zur Identifizierung des hibernierenden und des betäubten Myokards werden dieselben diagnostischen Verfahren eingesetzt. Die Diagnose wird heute z. B. mit den echokardiographischen Stress-Verfahren durch eine Steigerung der kontraktilen Funktion mittels inotroper Substanzen z.B. Dobutamin gestellt [75]. Auch die nuklearmedizinischen Verfahren wie die PET [60] oder die Thallium-SPECT [76] erlauben durch Messung der Perfusion, der Zellmembranintegrität und der

Stoffwechselaktivität den regionalen Nachweis der Vitalität des ischämischen Myokards. Ebenso bieten die MR-Verfahren die Möglichkeit der Differenzierung von vitalem und avitalem Myokard. Die niedrigdosierte Dobutamin-Stress-MRT erreicht durch Stimulierung vitalen, aber kontraktilitätsgestörten Gewebes eine Steigerung der Kontraktion [77]. Mit Hilfe von Kontrastmitteln kann eine Vitalitätsdiagnostik des Myokards durchgeführt werden [78]. Aber auch mittels ^{31}P -Spektroskopie konnte schon eine Diagnostik der Myokardvitalität bei Patienten mit Herzinfarkten gezeigt werden, wobei die Ergebnisse Veränderungen im Stoffwechsel zwischen nicht-infarzierten und infarzierten myokardialen Gewebe zeigten [8].

Die gewonnenen Ergebnisse der Vitalitätsdiagnostik des Myokards gehen in die weitere Planung der Therapie ein. So ist die Diagnosestellung nicht nur für die Auswahl und die Erfolgskontrolle des Therapieverfahrens wichtig, sondern auch für die Entscheidung, ob sich eine Revaskularisierungstherapie generell lohnt. Denn diese Verfahren bergen auch ein Risikopotential für den Patienten [79, 80]. Die Reperfusion eines Herzkranzgefäßverschlusses durch eine PTCA, (*perkutane transluminale Coronarangioplastie*), Stent, Lyse oder einen Bypass hat für den Patienten im Verhältnis zum Risiko nur dann einen Nutzen, wenn sich hinter der kontraktilen Dysfunktion vitales Myokard befindet [81]. Auch bei koronaren Bypassoperationen hat der Patient mit Komplikationen zu rechnen [80], die eine vorherige exakte Diagnosestellung der Vitalität des Myokards verlangen.

1.5.3 Globale Herzerkrankungen

Hier stellen die primären und sekundären Kardiomyopathien die größte Gruppe dar. Kardiomyopathien sind Erkrankungen des Herzen die mit einer Veränderung der einzelnen Kardiomyozyten oder der gesamten geometrischen Struktur des Herzmuskels einhergehen. Die Ursache der primären Kardiomyopathien ist noch nicht restlos geklärt, es dürften aber genetische Faktoren eine große Rolle spielen. Als sekundäre oder spezifische Kardiomyopathien werden folgende Herzerkrankungen bezeichnet: Kardiomyopathien, die auf ischämischen, valvulären, hypertensiven, entzündlichen, metabolischen, toxischen, peripartalen oder neuromuskulären Ursachen basieren (*WHO*).

Unabhängig von der ätiologischen Ursache der Kardiomyopathie kommt es zu charakteristischen Veränderungen des Herzmuskelgewebes, wobei bestimmte Erkrankungen zu einer typischen Kardiomyopathieform führen. Die Einteilung nach der Morphologie unterscheidet vier Kardiomyopathien: die dilatative (*DCM*), die hypertrophische nicht-obstruktive (*HNOCM*), die hypertrophische obstruktive (*HOCM*), die restriktive (*RCM*) und die arrhythmogene rechtsventrikuläre (*ARVCM*) Kardiomyopathie. Allen ist die myokardiale Dysfunktion gemein. Die Dilatation und Kontraktionsstörung der Ventrikel, in den meisten Fällen den linken Ventrikel betreffend, aber auch der Vorhöfe bei der *DCM* zeigt sich in einer Einschränkung der systolischen Funktion. Bei der *HCM* kommt es durch Hypertrophie und Versteifung des linken und/oder rechten Ventrikels zu einer systolischen und diastolischen Dysfunktion. Die eingeschränkte Dehnbarkeit des linken Ventrikels und die damit sich ergebende diastolische Dysfunktion ist für die *RCM* charakteristisch. Die *ARVCM* beruht auf der dilatativen Veränderung des rechten Ventrikels mit den Symptomen einer Rechtsherzinsuffizienz und Rhythmusstörungen.

Kardiomyopathien führen nicht nur zu nachweisbaren Morphologie- und Funktionsstörungen, sondern es zeigen sich auch Veränderungen der Konzentrationen der HEP im myokardialen Stoffwechsel [82]. Dabei gibt es Hinweise, dass eventuell die ^{31}P -MR-Spektroskopie das sensitivste Verfahren ist. So konnten beispielsweise Jung et al. bei Patienten mit asymptomatischen, hypertrophen Kardiomyopathien schon subklinisch mit Hilfe der ^{31}P -MRS Störungen im myokardialen Metabolismus detektieren [83]. Dies deutet eventuell auf folgende ablaufende Kaskade bei Kardiomyopathien hin: die Krankheit führt zuerst zu Störungen im Metabolismus und dann erst zu morphologischen und funktionellen Veränderungen. Die ^{31}P -MR-Spektroskopie hat sowohl in experimentellen [84] als auch in klinischen Studien dazu beigetragen, die Veränderungen im myokardialen Metabolismus der Kardiomyopathien besser zu verstehen [31]. So zeigten Untersuchungen an Patienten mit *DCM* eine Abnahme im Verhältnis von PCr/ATP [82] sowie eine Abnahme der absoluten Konzentrationen von PCr und ATP [85].

1.5.3.1 Kardiomyopathie bei multipler Sklerose

Unter den neurologischen Erkrankungen des jungen Erwachsenenalters in Nordamerika und Nordeuropa nimmt die Multiple Sklerose (*MS*) den ersten Platz ein [86]. Die *MS* ist

eine chronisch-inflammatorische, demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS). Als Ätiologie der MS wird heute allgemein eine durch T-Lymphozyten verursachte Autoimmunerkrankung angesehen. Außerdem dürften die genetische Disposition und Umweltfaktoren bei ihrer Entstehung eine wichtige Rolle spielen [87].

Für die Behandlung der MS stehen heute verschiedene, kombinatorische Therapieschemata zur Verfügung [88]. Als relativ neues Medikament bietet Mitoxantron als Immunsuppressivum eine neue Behandlungsmöglichkeit für MS-Patienten [89]. Bisher wurden mitoxantronähnliche Anthracenedionderivate, Doxorubicin und Daunorubicin in der Tumorthherapie eingesetzt. Bei einer längerandauernden Behandlung mit Anthracenedionderivaten kann sich bei Patienten eine toxische Kardiomyopathie entwickeln [90]. Dabei ist aber die kardiotoxische Wirkung von Mitoxantron geringer als bei den Zytostatika der Tumorthherapie [91]. Für die Kardiotoxizität wurden histologisch direkte Schädigungen der Myofibrillen, wie Lysierung und Verklumpungen, und veränderte Mitochondrien nachgewiesen [92]. Die kardiotoxischen Nebenwirkungen von Mitoxantron sind nachweisbar als Veränderungen der T-Welle im EKG, Herzinsuffizienz mit erniedrigter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (*LV EF*) und selten Herzinfarkt [93, 94]. Zur Verlaufskontrolle der Mitoxantronbehandlung werden die konventionelle Echokardiographie und die Stressechokardiographie eingesetzt. Da aber schon frühe Veränderungen am Herzen möglich sind, die sich nicht klinisch zeigen, bietet sich die ³¹P-MRS als sensitive Methode an [83].

Bei der MS konnten auch entzündliche Veränderungen des autonomen Nervensystems (ANS) festgestellt werden [95]. Die Beeinträchtigungen des ANS betreffen hauptsächlich die Harnblase, die Sexualfunktion und den Magen-Darm-Trakt. Die Auswirkungen des entzündlich veränderten ANS beeinflussen auch das kardiale System [96] und zeigen sich klinisch in Form von Herzfrequenzveränderungen und linksventrikulären Dysfunktionen [97, 98]. Inwieweit die MS direkte Veränderungen am Myokard verursacht, wird noch diskutiert [99, 100].

1.5.3.2 Kardiomyopathie bei neuromuskulären Erkrankungen

Eine Mitbeteiligung des Herzens kann bei neuromuskulären Erkrankungen unterschiedliche Ausmaße erreichen. So kann sich die Funktionsstörung des Myokards

auf das Erregungsbildungs- und -leitungssystem auswirken oder sich in einer kardialen Dysfunktion zeigen - in Abhängigkeit der jeweils zugrunde liegenden Erkrankung des neuromuskulären Systems.

Bei der erst seit kurzem bekannten Proximalen Myotonen Myopathie (*PROMM/DM2*) [101], einer neuromuskulären multisystemischen Erkrankung, treten auch kardiale Manifestationen auf, die meistens das Reizleistungssystem betreffen. So sind zum einen Fälle von Herzrhythmusstörungen, insbesondere AV-Überleitungsverzögerungen unterschiedlichen Grades [101, 102], die bis hin zum Herzstillstand führen können, bekannt. Zum anderen sind *PROMM/DM2*-Patienten mit einer Kardiomyopathie beschrieben [102], wie auch ein Fall von vermeintlicher Myokarditis [103]. Die biochemischen Details und genauen Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen *PROMM/DM2* und kardialen Störungen sind bisher nicht erklärt.

Neben der bei der Curschmann-Steinert-Krankheit (*myotone Dystrophie, DM1*) dystrophisch betroffenen, peripheren Muskulatur ist auch häufig der Herzmuskel erkrankt [101, 104]. Die Beteiligung betrifft hauptsächlich das kardiale Reizleitungssystem und in geringerem Maße die Arbeitsmuskulatur. Es zeigt sich aber bei ca. 10% der Patienten auch eine insuffiziente Herzleistung [105].

Um die genauen Pathomechanismen am Herzen bei Erkrankungen des neuromuskulären Systems zu verstehen und asymptotische Veränderungen im Myokard möglichst früh zu erkennen, bietet sich wiederum die nicht-invasive ³¹P-MRS an [106]. So konnte die ³¹P-Spektroskopie die Veränderungen der HEP im myokardialen Stoffwechsel bei kardialen Beteiligungen anderer neuromuskulärer Erkrankungen wie Duchenne und Becker Dystrophie nachweisen [106].

1.6 Veränderungen des Skelettmuskels bei neuromuskulären Erkrankungen

Bei der Diagnose neuromuskulärer Erkrankungen haben sich neben der Muskelbiopsie, und EMG, auch neuere bildgebende Verfahren wie die MRT etabliert. Das Einsatzspektrum der MRT ist durch die Erfassung des Ausmaßes, der Verteilung und der Zusammensetzung muskulärer Veränderungen sehr hoch. So können nicht nur chronische, sondern auch sich rasch entwickelnde krankhafte Prozesse des

Skelettmuskels mittels MRT erkannt werden. Ebenso ist die Verlaufskontrolle verschiedener Therapieschemata möglich. Aber auch bei der Planung invasiver Muskelbiopsien bietet sie eine gute Hilfe.

Die Lücke der fehlenden Beurteilung des Metabolismus bei neuromuskulären Erkrankungen durch die bildgebenden Verfahren schließt die MR-Spektroskopie. Denn der z.B. durch mutierte Genprodukte sich verändernde Zellstoffwechsel in der Muskulatur kann mit der nicht-invasiven und direkten Messung von Phosphormetaboliten durch die ^{31}P -Spektroskopie untersucht werden [104, 107, 108]. Aber die ^{31}P -MRS hat auch Unterschiede im Stoffwechsel verschiedener neuromuskulärer Erkrankungen aufgezeigt [108]. Der sich durch dynamische ^{31}P -Untersuchungen verändernde Metabolismus der Muskulatur dient somit zur genaueren Klärung der Pathophysiologie [109, 110]. Ebenso werden neue Therapieversuche mit der ^{31}P -MRS kontrolliert [111].

1.6.1 Myotone Dystrophie (DM1)

Die myotone Dystrophie (*Dystrophia myotonica, DM1*) auch als Curschmann-Steinert-Krankheit bezeichnet, ist eine autosomal-dominante Multisystemerkrankung. Von der Dystrophie sind hauptsächlich die Mm. sternocleidomastoidei, Mm. brachioradiales und die distale Extremitätenmuskeln betroffen. Die kleinen Handmuskeln, die Unterarme und die Zunge sind hingegen myoton. Dabei ist der Schweregrad der klinischen Symptome abhängig von der Summe mutativer Wiederholungen [112]. Als Ursache für diese neuromuskuläre Erkrankung konnte eine pathologische Vermehrung der physiologisch vorkommenden CTG-Triplet-Wiederholungen im Bereich 13.3 auf dem Chromosom 19 gefunden werden. Das kodierte Genprodukt ist das Enzym Myotonin-Protein-Kinase. Das Enzym weist Ähnlichkeiten zu den Protein-Kinasen der Serin-Threonin-Gruppe auf [104]. Diese nehmen Einfluss auf die Glykogenolyse, Glukoneogenese und auf membranäre Ionenkanäle und infolgedessen auf den Stoffwechsel der Zelle [104]. In verschiedenen Studien konnten so Veränderungen der HEP in verschiedenen Muskelgruppen mittels ^{31}P -MRS nachgewiesen werden [104].

1.6.2 Proximale myotone Myopathie (PROMM/DM2)

Die klinischen Symptome der proximalen myotonen Myopathie wie Myotonie, Katarakt, Muskelschwäche und kardiale Reizleitungsstörungen ähneln denen der

myotonen Dystrophie. Da aber bei Patienten mit dieser autosomal-dominant hereditären Erkrankung der bekannte Gendefekt auf dem Chromosom 19q13.3 - wie er für die myotone Dystrophie charakteristisch ist - nicht nachgewiesen werden konnte, wurde jüngst unter den Myotonien das neue Krankheitsbild mit dem Namen PROMM/DM2 definiert [101]. Mittlerweile konnte Liquori die Genmutation identifizieren [113]. Die PROMM/DM2 ist vor allem eine multisystemische Erkrankung, für die neben ihrer proximal betonten Muskelschwäche, einer partiellen Infertilität und erhöhten Leberenzymwerten auch eine kardialer Beteiligung kennzeichnend sind [102].

1.7 Zielsetzung

Diese Arbeit soll eine Grundlage zum Einsatz der MRS in der klinischen Routine schaffen und neue Möglichkeiten der Quantifizierung und Verbesserungen der bisherigen technischen Voraussetzungen sowohl am Herz- als auch am Skelettmuskel erarbeiten. Das Ziel muss deshalb sein, die quantitative MRS mit einem Verfahren an mehreren Organsystemen bei möglichst hoher räumlicher und spektraler Auflösung zu etablieren.

Deshalb setzt diese Arbeit folgende Schwerpunkte:

1. Erprobung der AW-CSI-Technik, ob eine Beurteilung von PCr und ATP in allen Wandabschnitten des Myokards an einem klinischen 1,5 T MR-Tomographen möglich ist.
2. Implementierung und neue Anwendung der SLOOP-Technik zur Absolutquantifizierung der Phosphormetaboliten am Skelettmuskel bei Probanden.
3. Anwendung der 3D-CSI bei Patienten mit vitalem und avitalem Vorderwandinfarkt zur genauen Untersuchung der metabolischen Auswirkungen auf die infarzierten und angrenzenden nicht-infarzierten Myokardregionen unter Berücksichtigung der kardialen Wanddicke; Erst- und Folgeuntersuchung mit ^{31}P -MRS bezüglich der metabolischen Veränderungen nach Revaskularisierung.
4. Einsatz von SLOOP bei Patienten mit MS; Untersuchung der kardialen Mitbeteiligung bei MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden; Therapieevaluierung der kardiotoxischen Wirkung von Mitoxantron bei unterschiedlicher Gesamtdosis bei MS-Patienten.
5. Untersuchung der kardialen und muskulären metabolisch-funktionellen Zusammenhänge und Unterschiede bei Patienten mit PROMM/DM2 und DM1 mittels kombinierter SLOOP-Technik.

2 Methoden

2.1 Datenakquisition

2.1.1 MR-Tomograph

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

2.1.2 Spule

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

Zur Bestimmung der Spulenposition wurden in die Verkleidung der Spule silikongefüllte Kunststoffschläuche in Form eines Rechtecks eingebaut. So war es möglich, durch ein transversales und ein sagittales MR-Bild die genaue Position und Lage der Spule zum Probanden bzw. Patienten zu bestimmen.

Ein externes Referenzröhrchen gefüllt mit Phenylphosphorsäure (*20 ml Ethanol mit 3,4 mol/l PPA*) befand sich unterhalb des Spulensystems und wurde bei jeder ^{31}P -Untersuchung mitgemessen. Das Resonanzsignal dieser Lösung lag bei einer

chemischen Verschiebung von ca. +20 ppm und damit nicht im ^{31}P -Spektrum (+10 bis -20 ppm) des Herzens oder des Skelettmuskels.

2.1.3 Sequenzen

2.1.3.1 Herz

Die 2D-Turbo-FLASH-Sequenz (Tabelle 2.1) wurde zur Aufnahme der anatomischen Herz-MR-Bilder verwendet. Für die ^{31}P -Messung wurde eine 3D-CSI-Sequenz mit $16 \times 16 \times 8$ Phasenkodierschritten (512 Datenpunkte) benutzt (Tabelle 2.1).

| 2D-Turbo-FLASH-Sequenz | | | |
|-------------------------|----------------|----------------------|--------|
| Matrix | 128x256 | Schichtdicke | 8 mm |
| FOV | 400x400 mm | Schichten | 48 |
| TE | 2,3 ms | Mittelungen | 4 |
| TR | 670 ms | Trigger | EKG |
| 3D-CSI Sequenzparameter | | | |
| FOV | 400x400x320 mm | Mittelungen | 1 |
| TR | ≥ 621ms | Trigger-Delay | 407 ms |

Tabelle 2.1: 2D-Turbo-Flash Sequenzparameter und 3D-CSI Sequenzparameter

Die akquisitionsgewichteten Messungen wurden mit einer angepassten CSI-Sequenz aufgenommen. Diese setzte sich systembedingt aus sechs Einzelsequenzen zusammen. In der AW-CSI-Sequenz wurde die Anzahl der Wiederholungen eines k-Raumpunktes durch die Hanning-Gewichtung bestimmt. Im Vergleich zum ungewichteten $8 \times 8 \times 8$ CSI wurden 11 Phasenkodierpunkte pro k-Raumrichtung in der gewichteten Sequenz ($11 \times 11 \times 11$ AW-CSI) verwendet, wobei der mittlere k-Raumpunkt siebenmal gemessen wurde. Die Anzahl der Mittelungen wurde gerundet, weil für die Mittelungen nur ganzzahlige Werte möglich sind. Der akquisitionsgewichtete CSI-Datensatz bestand aus 2033 Anregungen.

| AW-CSI Sequenzparameter | | | |
|-------------------------|----------------|---------------|--------|
| FOV | 400x400x320 mm | Mittelungen | 0-7 |
| TR | ≥ 621ms | Trigger-Delay | 407 ms |

Tabelle 2.2: AW-CSI Sequenzparameter

Je nach Art der Messung waren in die 3D-CSI-Sequenz und die AW-CSI-Sequenz 3 NOE-Pulse eingebaut. Die 3 NOE-Pulse wurden pro Herzschlag auf der ^1H -Frequenz eingestrahlt.

2.1.3.2 Skelettmuskel

Die Aufnahmen der anatomischen Wadenmuskulaturbilder wurden mit einer 2D-Turbo-FLASH-Sequenz erstellt. Für die Wadenuntersuchungen wurde eine 3D-CSI-Sequenz mit 8x8x8 Phasenkodierschritten ohne NOE verwendet.

| 2D-Turbo-FLASH | | | |
|-------------------------|----------------|--------------|-------------|
| Matrix | 128x256 | Schichtdicke | 8 mm |
| FOV | 400x400 mm | Schichten | 48 |
| TE | 2,3 ms | Mittelungen | 4 |
| TR | 670 ms | Trigger | keiner |
| 3D-CSI Sequenzparameter | | | |
| TR | 1500 ms | Mittelungen | 1 |
| FOV | 150x150x150 mm | Aufnahmezeit | 12 min 48 s |

Tabelle 2.3: Sequenzparameter der 2D-Turbo-FLASH und 3D-CSI Sequenzparameter

Für die Bestimmung des Flipwinkels des externen Referenzwertes wurde genau die Resonanz der PPA-Lösung eingestrahlt. Die Sendeamplitude wurde für die Flipwinkelsequenz in 10 Schritten von 20 V auf 200 V gesteigert. Es wurde jeweils ein ^{31}P -Puls von 1,536 ms eingestrahlt und nach einer Wartezeit von 1 ms aufgenommen.

Für die Auswertung der aufgenommenen Daten, besonders für die SLOOP-Berechnung, ist es wichtig, das B_1 -Profil der Sende- und Empfangsspule genau zu kennen. Das B_1 -Feld der Spule wurde mit Hilfe des Biot-Savart'schen Gesetzes berechnet [114]. Die dielektrischen Verluste wurden dabei vernachlässigt. Somit war es möglich, an jedem

Punkt im Raum den Anregungswinkel zu berechnen. Die Berechnung des Spulenprofils für ein Volumen von $400 \times 400 \times 400 \text{ mm}^3$ und für eine räumlichen Auflösung von 1 cm wurde in die SLOOP-Auswertung installiert.

2.1.4 Untersuchungsprotokolle

2.1.4.1 ^{31}P -Messung am Herz

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

2.1.4.1.1 Patienten

Die korrekte Lagerung des Patienten auf der Spule wurde mit Hilfe von 7 MR-Übersichtsbildern (*3x transversale-, 2x sagittale-, 2x frontale- Scout-Images*) überprüft und bei Bedarf korrigiert. Die Positionierungsmarken der Spule konnten auf den Scout-Images gesehen werden, welche für die genaue Bestimmung der Spulenposition der späteren SLOOP-Auswertung benötigt wurden. Als nächstes wurde die kurze Herzachse eingestellt. Dafür wurden zuerst der Vier-Kammerblick über ein neues Bild auf der transversalen Ebene und eine parallele Schichtwahl zur langen Herzachse (*linksventrikulären Zweikammerblick*) ermittelt. Auf dieser Ebene wurde nun die kurze Herzachse durch eine parallele Schichtauswahl entlang der Klappenebene positioniert. Nach einer Kontrolle des erhaltenen Bildes (*kreisförmiger kurzer Achsenblick*) wurde die Messung anhand einer Folge von 48 Bildern in Kurzachsenposition aufgenommen. Danach wurden zwei senkrecht zur kurzen Herzachse aufgenommene Längsachsenbildsätze (*18-24 Bilder*) gemessen. Die Homogenisierung des B_0 -Feldes des MR-Tomographen wurde mit einem phasensensitiven Map-Shim-Programm durchgeführt, wobei eine Linienbreite von $< 100\text{Hz}$ (*FWHM = full width half maximum*) immer erreicht werden konnte. Jetzt wurde die Sende- und Empfangsspule auf den ^{31}P -Kern umgestellt und die erste Flipwinkelstudie aufgenommen. Nach dem Starten des

CSI-Protokolls und der Übernahme der genauen Schichtorientierung der zuvor aufgenommenen anatomischen Kurzachsenbilder wurde anschließend mit der Akquirierung des CSI-Datensatzes begonnen; die Aufnahmezeit, abhängig von der Herzfrequenz, dauerte im Mittel zwischen 25 und 30 Minuten. Zuletzt wurden die Aufnahmen der kurzen Herzachse wiederholt, indem die Oberflächenspule auf ^1H -Frequenz umgeschaltet wurde. Auf diese Weise konnte eine Positionsänderung des Patienten ausgeschlossen werden.

2.1.4.1.2 Probanden

Für die Probandenmessung wurde das gleiche Untersuchungsprotokoll wie bei den Patientenuntersuchungen verwendet. Es änderte sich nur die CSI-Sequenz z.B. mit oder ohne NOE. Die Probanden der AW-CSI-Studie wurden mit der normalen CSI-Sequenz und anschließend ohne Positionswechsel und sonst identischen Aufnahmeparametern mit der AW-CSI-Sequenz untersucht. In diesem Fall betrug die Untersuchungszeit für die Probanden je nach Herzfrequenz etwa 25-30 min pro Sequenz.

2.1.4.2 ^{31}P -Messung der Skelettmuskulatur

Die Patienten und Probanden lagen für die ^{31}P -Messung der Wadenmuskulatur auf dem Rücken mit den Füßen in dem MR-Tomographen. Ihre linke Wade lag auf der Oberflächenspule (*gleiche Spule wie für die Herzmessungen*), die asymmetrisch und nach links verschoben am Untersuchungstisch angebracht war.

2.1.4.2.1 Patienten/Probandenmessungen

Die korrekte Lagerung der Patienten bzw. Probanden wurden mittels einer Scout-Messung überprüft und eventuell korrigiert. Es wurden drei Bildstapel transversal, sagittal und frontal mit einer T_1 -gewichteten-Sequenz aufgenommen. Anschließend wurde das Magnetfeld durch einen Map-Shim homogenisiert. Dem Umschalten auf die ^{31}P -Kern-Messung folgte schließlich die Aufnahme der Flipwinkelstudie. Danach wurde die CSI-Sequenz (*8x8x8 Phasenkodierschritte ohne NOE*) in transversaler Schnittführung gestartet. Nach dem Ende der CSI-Sequenz wurde die zweite Flipwinkelstudie durchgeführt.

2.2 Datennachverarbeitung

Für die Auswertung der Daten standen verschiedene Geräte zur Verfügung. Die LUISE-Auswertung konnte direkt am MR-Tomographen ausgeführt werden, die Auswertung mittels AMARES und SLOOP-Verfahren erfolgte hingegen auf einem separaten SUN Sparc bzw. einem Linux-PC. Die aufgenommenen Rohdaten wurden per ftp (*file transport protocol*) auf die Auswertecomputer übertragen. Zur Bestimmung der Stoffwechsellage im Myokard bzw. Wadenmuskel wurde neben den Absolutkonzentrationen von PCr und ATP auch das Konzentrationsverhältnis zwischen PCr und ATP herangezogen. Dazu wurde für die Auswertung des ATPs das γ -ATP verwendet. Das α -ATP wurde nicht in das Verhältnis mit einbezogen, da dessen Linien von der NAD-Resonanz überlagert werden. Die Überschneidungen von γ -ATP und α -ATP mit dem freien ADP wurde wegen der geringen ADP-Konzentrationen vernachlässigt. Die bessere Auflösung der ^{31}P -Spektren mit dem Verfahren SLOOP erlaubte eine bessere Bestimmung von β -ATP. Deshalb wurde hier auch das sog. mATP (*Mittelwert von γ -ATP und β -ATP*) bestimmt.

2.2.1 Auswerteverfahren – relative Quantifizierung

2.2.1.1 Vorbereitung der Daten

Für die Auswertung der Daten mit den konventionellen Verfahren (*siehe 1.3.2.4*) LUISE und AMARES musste zuerst die genaue Voxelposition in den Protonenbildern bestimmt und anschließend fouriertransformiert werden. Um die Voxelpositionierung zu standardisieren, wurde das Myokard in vier Abschnitte Septum (*SE*), Vorderwand (*VW*), Seitenwand (*SW*) und Hinterwand (*HW*) eingeteilt. Die Voxel mit einem Volumen von 25 cm^3 wurden immer in die Mitte eines interessierenden Herzabschnittes gelegt. Dazu wurden geeignete Basisbilder der drei Herzachsen gesucht und die Voxelposition mit Hilfe eines dreidimensionalen Gitters festgelegt. Um die Voxelposition an die Anatomie des Herzens möglichst genau anzupassen, konnte die Lage der Voxel noch in 2,5 mm Schritten fein korrigiert (*grid-shift*) werden. Die Positionen der Voxel wurden notiert, um eine Wiederholung der Datenauswertung durchführen zu können.

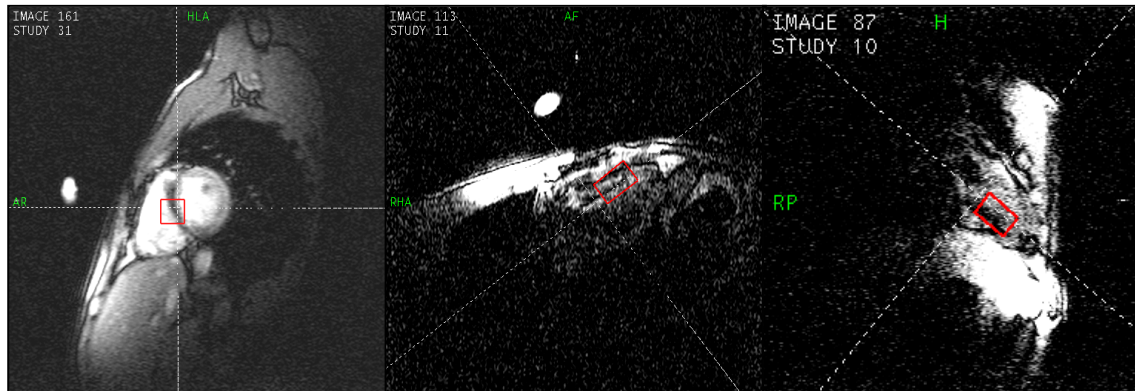


Abbildung 2.1: Voxelpositionierung in den drei Herzachsenbilder (bright- /black blood)

In der LUISE-Software konnten verschiedene Parameter vor der Fourier-Transformation eingestellt werden. Der k-Space-Filter wurde auf 0% gesetzt. Die Option k-zero-Filling wurde ausgeschaltet, nur bei der AW-CSI Studie wurde sie aktiviert [18]. Diesem Arbeitsschritt der Voxelpositionierung schloss sich die Fourier-Transformation an. Der aufgenommene Datensatz bestand aus drei örtlichen Kodierungen und einer spektralen Kodierung. Mittels dreier Fourier-Transformationen, die die örtlichen Kodierungen auflösten, wurde ein lokalisiertes FID des Datensatzes gewonnen. Für die AMARES-Auswertung wurde dieses frequenzkodierte FID als ACSII-Text-file abgespeichert.

2.2.1.2 LUISE-Auswertung

Zur weiteren Auswertung wurde durch eine sich anschließende FT für die spektrale Kodierung das FID in der Frequenzdomäne aufgelöst. Das jetzt gewonnene Resonanzfrequenzspektrum war für die weitere LUISE-Auswertung bestimmt. Die spektrale Auflösung des Resonanzfrequenzspektrums wurde mit einer Vorfilterung verbessert. Hierzu wurden die einzelnen Datenpunkte mit einer abklingenden Exponentialfunktion ($t_{1/e}=50\text{ ms}$; Apodization mit 50 ms) multipliziert, um eine höhere Gewichtung der ersten Datenpunkte zu erreichen und die letzten Datenpunkte am Ende des FID schneller zu Null zu bringen [18]. Mit einer weiteren schnellen Fourier-Transformation ($FFT = \text{fast fouriertransformation}$) der FIDs erhielt man das Frequenzspektrum. Als nächstes musste eine Phasenkorrektur sowohl nullter Ordnung als auch in erster Ordnung durchgeführt werden, weil durch das Fehlen der ersten Aufnahmepunkte im FID die ^{31}P -Spektren phasenverschoben waren. Die Basislinienkorrektur (*fünfter Ordnung*) glich die Verzerrungen aufgrund der fehlenden

ersten Punkte aus. Die erste automatische Anfittung in der Frequenzdomäne durch das Programm wurde aktiviert. Danach wurden die Integrallinien noch manuell angepasst, um eine möglichst optimale Anfittung an das ^{31}P -Spektrum zu bekommen.

2.2.1.3 AMARES-Auswertung

Für die Auswertung wurde das im MRUI-Paket [115] enthaltene Programm AMARES [40] verwendet. Dazu musste das bereits fouriertransformierte, abgespeicherte txt-file Spektrum in ein anderes Format umgewandelt werden, so dass es von AMARES gelesen werden konnte. In dem Programm MATLAB [116] wurde die grafische Oberfläche MRUI aufgerufen, und der Fitroutine ein standardisiertes Vorwissen (*prior knowledge*) mitgegeben. Die Information, die diesem Vorwissen zur Grunde lag, war die in etwa zu erwartende Position der jeweiligen Peaks und Multiplettaufspaltung. So wurden in das Programm die standardisierten Werte für die Amplitudenverhältnisse ($\gamma\text{-ATP } 1:1$ und $\beta\text{-ATP } 1:2:1$) und die Halbwertsbreite, 16 Hz für $\gamma\text{-ATP}$ und $\beta\text{-ATP}$, eingetragen. In der AMARES-Fit-Routine wurde ein Fitalgorithmus verwendet, der eine Anpassung des Fit an das FID in der Zeitdomäne erlaubte. Abschließend wurde nun die AMARES-Fit-Routine gestartet und nach etwa 40 s das Spektrum mit dem Fit und dem Residuum auf dem Bildschirm ausgegeben.

2.2.2 Auswerteverfahren – absolute Quantifizierung

Zur Absolutquantifizierung der Phosphormetaboliten eines Probanden oder Patienten mittels SLOOP wurde der gleiche gemessene 3D-CSI-Datensatz verwendet wie für die Auswertung mit LUISE oder AMARES. Die zur Bearbeitung und Rekonstruktion der Rohdaten verwendeten Programme wurde unter der graphischen Entwicklungsumgebung IDL (*interactive data language*) [117] geschrieben und ausgeführt.

2.2.2.1 Vorbereitung - Segmentierung

Der große Vorteil von SLOOP ist die Anpassung der Voxel an die Organgrenzen. Das Einzeichnen (*Segmentation*) erfolgte auf den aufgenommenen dark-blood oder in bright-blood ^1H -Bilder. Dabei war die Segmentation auf den bright-blood Bildern durch die kontrastreichere Darstellung der Herzstrukturen leichter. Es wurden die Organe auf

einem Bildstapel von ca. 48 Bildern mit der Computermaus umfahren. Um die eingezeichneten Kompartimente zu kontrollieren, konnten verschiedene Anzeigeformate ausgewählt werden. Es wurden 12 Kompartimente eingezeichnet, um die verschiedenen anatomischen Strukturen und den externen Standard festzulegen.

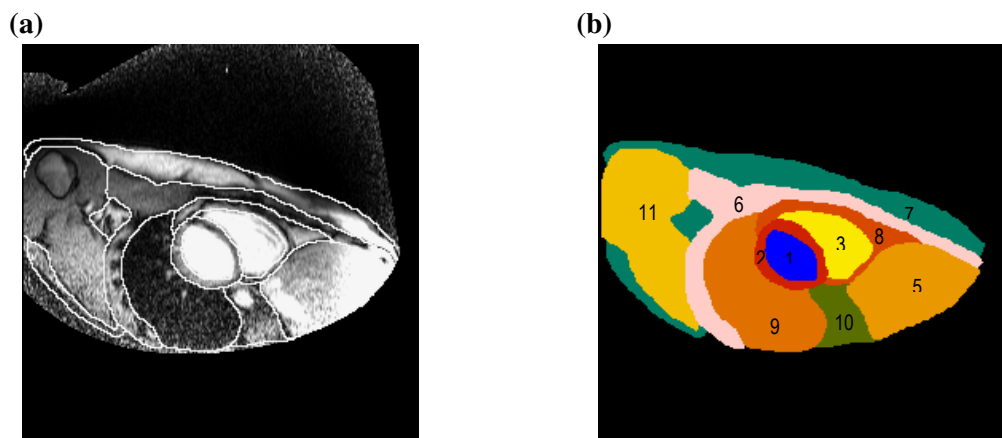


Abbildung 2.2: (a) Konturenverlauf der einzelnen Organe auf dem ^1H -Bild und (b) die entsprechende Segmente für SLOOP am Myokard; Segment 4 und 12 in dieser Schicht nicht abgebildet

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

Tabelle 2.4: Zuordnung der 12 Kompartimente am Herzen

Das Prinzip der Segmentierung der anatomischen Strukturen der Wade war das gleiche wie das des Herzmuskels. Die Anzahl der Kompartimente betrug vier.

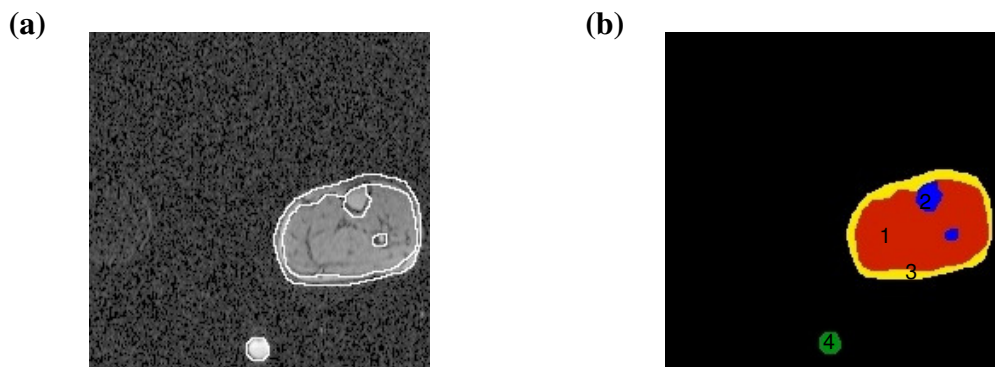


Abbildung 2.3: (a) Rechts das Protonenbild mit den eingezeichneten Konturen der Wadenmuskulatur und der Referenz. (b) Links die bildliche Information.

| | |
|-------------------|-----------------------|
| 1 Wadenmuskulatur | 3 Haut und Fettgewebe |
| 2 Knochen | 4 Externe Referenz |

Tabelle 2.5: Anzahl und Benennung der einzelnen Kompartimente

2.2.2.2 SLOOP-Berechnung

Die SLOOP-Berechnung erforderte spezifisches Vorwissen (*prior knowledge*). Zum einen waren die Daten aus der Segmentation, die die räumliche Information enthielten, nötig. Ebenso gingen in das Vorwissen die verschiedenen T_1 -Werte der jeweiligen Kompartimente, NOE-Effekte, die Empfindlichkeits- und die Sendekarten der Spule mit ein. Auch die Information über den Flipwinkel war für die Rekonstruktion der SLOOP-Spektren wichtig und wurde dem Programm zugeführt. Dabei wurden für die 10 FID des Referenzröhrchens aus den Flipwinkelmessungen die Amplituden automatisch bestimmt. Mit einer weiteren manuellen Anfitung der Amplitudenwerte wurde ein Flipwinkel in der externen Referenz ermittelt. Dieser Wert ging in Kalibrierung der B_1 -Karte ein.

Die durch die SLOOP-Auswertung gewonnenen lokalisierten FIDs der linken Herzmuskelmasse für die Metaboliten PCr, γ -ATP, β -ATP und bei der Wade P_i wurden im weiteren Ablauf automatisch mit der in Abschnitt 2.2.1.3 beschriebenen AMARES-

Fit-Routine weiter bearbeitet. Die aus der Berechnung der ^{31}P -Spekten erhaltenen Werte für die Signalamplituden wurden NOE korrigiert. Zur Berechnung der Absolutkonzentrationen der Metaboliten PCr, γ -ATP und β -ATP wurden die Konzentrationen mit einem unlokalisierten FID verglichen. Aus diesem FID wurde die Signalamplitude der Phosphorphenylsäure bestimmt, mit den Phantomvorexperimenten verglichen und die Konzentration der externen Referenz bestimmt.

2.2.3 SNR-Bestimmung

Bei den Spekten der FAST-Studie und der AW-CSI-Studie wurden die Signal-Rausch-Verhältnisse bestimmt. Aus der Fülle von Definitionen wurde für die Berechnung des SNR folgende Definition ausgewählt: die Signalamplitude bei einer Resonanzfrequenz durch die Standardabweichung in einem Bereich oder Linie [118]. Mittels eines IDL-Programms wurden die Werte aus dem FID gelesen und berechnet.

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

Gleichung 2.1

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

$linewidth$ = Linienbreite des jeweiligen Metabolitenpeaks in Hz

BW = Aufnahme-Bandbreite (2000 Hz)

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

Mit der Bestimmung des SNR konnten die gewichteten und die ungewichteten ^{31}P -Spekten miteinander verglichen, und Verbesserungen der Signalintensität quantifiziert werden. Auch konnte bei den Spekten der FAST-Studie das Intensitätsverhältnis von Signal zu Rausch als Parameter für die Qualität der ^{31}P -Spekten herangezogen werden.

2.2.4 AW-CSI

Die Probanden der akquisitionsgewichteten Studie wurden sowohl mit der ungewichteten CSI-Sequenz als auch mit der gewichteten CSI-Sequenz untersucht. Die gemessenen ^{31}P -Spektren aus beiden Datensätzen wurden für die konventionelle Auswertung mit AMARES berechnet. Auch für die SLOOP-Auswertung wurden die beiden Datensätze der ungewichteten und gewichteten Sequenz ausgewertet. Die absolute Quantifizierung der gewichteten FIDs unterschied sich etwas vom ungewichteten SLOOP-Algorithmus. Die Rekonstruktion der Rohdaten wurde mit verschiedenen Methoden vorgenommen, die sich in der unterschiedlichen Wichtung in SLOOP unterschieden. Nach Überprüfung der Qualitätskriterien wurde die Akkumulations-Form der Rekonstruktion der Daten als Standard für SLOOP gewählt [119].

2.2.5 Korrekturen

Die erhaltenen Ergebnisse aller Auswertefahren mussten noch korrigiert werden. Die Korrekturen für ^{31}P -Spektren der Fitroutinen LUISE und AMARES wurden manuell mittels einer Excel-Tabelle durchgeführt. Die Sättigungskorrektur für die Absolutquantifizierung wurde in das SLOOP-Programm implementiert.

2.2.5.1 Sättigungskorrektur

Die berechneten Signalamplituden aus den drei Auswertefahren werden durch unterschiedliche Sättigungen beeinflusst. Dies liegt an den verschiedenen T_1 -Relaxationszeiten, die viel größer sind als die durch den Herzschlag vorgegebenen Repetitionszeiten.

Die Berechnung der mittleren Repetitionszeit erfolgte nach dieser Gleichung:

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

Gleichung 2.2

T_R = mittlere Repetitionszeit

T_A = Aufnahmedauer des CSI-Datensatzes

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

Die Sättigungskorrektur der Metaboliten errechnete sich nach folgender Gleichung:

$$SA[Metabolit_{xSätt_korr}] = \frac{SA[Metabolit_x] \cdot \frac{1}{\sin \alpha} \cdot \left(1 - \cos \alpha \cdot EXP^{\frac{-T_R}{T_1 Metabolit_x}} \right)}{1 - EXP^{\frac{-T_R}{T_1 Metabolit_x}}}$$

Gleichung 2.3

SA = Signalamplitude

α = Flipwinkel

T_1 = mittlere T1-Zeit des jeweiligen Metaboliten ($PCr = 4,4 s$; $\gamma\text{-ATP} = 2,6 s$)

2.2.5.2 NOE-Korrektur

Der NOE-Effekt verbessert das Signal-Rausch-Verhältnis. Dadurch erweist es sich bei der Verwendung des NOE-Effekts als vorteilhaft, dass eine bessere Anfittung der ^{31}P -Spektren erzielt werden kann, auch wenn eine niedrige Qualität der Spektren erwartet wird z.B. durch Wackelartefakte und kleine Messvolumina. Diese Verstärkung wurde in herkömmlicher 3D-CSI-Technik in Vorstudien erprobt [120]. Die ermittelten Werte der Verstärkungsfaktoren für die einzelnen Phosphormetaboliten stimmten mit den in der Literatur angegebenen Werten überein [25, 29]. Die NOE-Korrektur wurde nach der Auswertung mit den LUISE und AMARES-Verfahren in einer Excel-Tabelle nach Gleichung 2.5 berechnet:

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

Gleichung 2.4

SA = Signalamplitude

In der SLOOP-Auswertung wurde die NOE-Korrektur nachträglich in der Tabellenkalkulation der StarOffice Suite (*Sun Microsystems*) durchgeführt. Bei den ^{31}P -Untersuchungen der Wade wurde keine Ausnutzung des NOE-Effekts verwendet.

| Metabolit | LUISE | AMARES | SLOOP |
|---------------|-------|--------|-------|
| PME | 1,65 | 1,46 | - |
| PCr | 1,64 | 1,61 | 1,60 |
| γ -ATP | 1,42 | 1,42 | 1,40 |
| β -ATP | 1,25 | 1,32 | 1,30 |

Tabelle 2.6: NOE-Verstärkungsfaktoren der einzelnen Metaboliten für das jeweilige Auswertungsverfahren

2.2.5.3 Blutkorrektur

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

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

Gleichung 2.5

Eine Blutkorrektur war bei den SLOOP-Spektren nicht notwendig, da die Blutkontamination wesentlich geringer war als bei den konventionellen Auswertungsverfahren. Ebenso mussten die ^{31}P -Spektren der Wade nicht mehr blutkorrigiert werden.

2.3 Probanden und Patienten

2.3.1 Probandengruppen

2.3.1.1 AW-CSI

Für die Implementierung der AW-CSI-Technik am MR-Tomographen wurden 19 gesunde Probanden untersucht. Alle Probanden der AW-CSI-Studie wurden nach dem in 2.1.4.1.2 beschriebenen standardisierten Protokoll untersucht. Es wurde zuerst eine ungewichtete und dann eine gewichtete ^{31}P -Messung durchgeführt. Die Lage des Probanden wurde während der gesamten Messung nicht verändert. Die ersten 5 Probandenmessungen waren noch nicht verwertbar und es mussten in mehreren Untersuchungen die Parameter und die Sequenzprogramme umgeschrieben werden, bis die Qualitätskriterien für die Methode erfüllt waren.

Die nachfolgenden 14 Untersuchungen an Probanden waren in der Beurteilung anhand der von Landschütz etablierten Qualitätskriterien für gut befunden worden. Für die statistische Auswertung wurden 12 Probanden (7 Frauen, 6 Männer, Alter 24 ± 2) einbezogen, zwei Probanden konnten wegen Fehlern in der Datennachverarbeitungssoftware nicht ausgewertet werden.

2.3.1.2 Skelettmuskel

Die Probandengruppe der Skelettmuskelvorstudie setzte sich aus 10 Probanden (6 Männer, 4 Frauen, Alter 26 ± 4) zusammen. Die Untersuchungen wurden exakt nach dem standardisierten Untersuchungsprotokoll durchgeführt. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels AMARES und SLOOP.

2.3.2 Patientengruppen

2.3.2.1 FAST-Studie

Die Anzahl der Patienten in der FAST-Studie umfasste 30 Patienten (24 Männer, 6 Frauen). Das Alter betrug im Durchschnitt $58,9 \pm 11$. Alle Patienten stammen aus der Kardiologischen Abteilung der Universität Würzburg und wurden anhand folgender Einschlusskriterien ausgewählt:

- akinetischer Vorderwandinfarkt
- keine sonstigen Wandbewegungsstörungen
- geplante Revaskularisierung

Die Ausschlusskriterien waren:

- Arrhythmia absoluta
- instabile Angina pectoris
- Herzschrittmacher
- Ferromagnetische Implantate, Fragmente oder Gefäßklips
- Tumorerkrankungen

Bei allen Patienten wurde neben der klinischen Anamnese eine körperliche Untersuchung durchgeführt. An diagnostischen Maßnahmen wurde bei sämtlichen Patienten ein EKG, eine laborchemische Blutuntersuchung, Echokardiographie und eine Herzkatheteruntersuchung vorgenommen. Die kardioprotektive Medikation war für alle Patienten mit ACE-Hemmer, β -Blockern und Diuretika gleich.

Die 30 Patienten erhielten eine kombinierte MRI und MRS Untersuchung am selben Tag 24 ± 9 Tage nach ihrem ersten Myokardinfarkt ereignis. Zur zweiten Untersuchung mittels MRI kamen 6 Monate nach Revaskularisierung nochmals die gleichen 30 Patienten. Die Revaskularisierungstherapie war für 24 Patienten eine PTCA, wobei 13 Patienten mit einem Stent versorgt wurden, und für 6 eine ACVB (*Aorto-Coronarer-Venen-Bypass*). Bei 10 der 30 Patienten konnte zusätzlich die ^{31}P -MRS-Messung wiederholt werden, wobei für die identischen Voxel-Positionen der beiden Untersuchungen die ^1H -Kurzachsenbilder verwendet wurden.

Die Datenaufnahme und Auswertung der MRI erfolgte nach der in [78, 121] beschriebenen Verfahren. Anschließend wurden die Patienten retrospektiv in zwei Gruppen eingeteilt. Dabei wurden bei 15 Patienten mittels MRI die infarzierten Myokardsegmente als avital eingestuft (*Gruppe = AVITAL*). Die Segmente des infarzierten Myokardgewebes der anderen 15 Patienten zeigten sich im MRI als vital (*Gruppe = VITAL*). Die infarzierten Myokardabschnitte avital/vital wurden durch die ^{31}P -Messung der Vorderwand (VW) des Herzens repräsentiert. Die ^{31}P -MRS des Septums (SE) spiegelt die nicht-infarzierten vom Infarkt entfernt gelegenen Gewebeabschnitte wieder.

| | AVITAL | VITAL |
|-----------------------------|-------------|-------------|
| Alter | 58,9 ± 10,9 | 58,9 ± 11,5 |
| n | 15 | 15 |
| Zeitspanne [d] | 23,1 ± 9,8 | 24,4 ± 9,2 |
| infarzierte Segmente | 8,5 ± 3,9 | 8,0 ± 3,3 |

Tabelle 2.7: Mittelwerte und Standardabweichungen von Alter, Zeitspanne zwischen Myokardinfarkt und erster Untersuchung als auch Anzahl der infarzierten Segmente; keine signifikanten Unterschiede.

2.3.2.2 MS-Studie

Es wurden 30 Patienten davon 15 Patienten ohne Mitoxantron und 15 Patienten mit Mitoxantron ohne Kenntnis der Medikation untersucht. Die Patienten der MS-Studie wurden aus der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg rekrutiert. Alle Patienten bekamen eine echokardiographische Untersuchung, ein EKG und eine laborchemische Blutuntersuchung. Außerdem wurde bei allen Patienten zur Untersuchung der morphologischen und funktionellen Parameter des Myokards eine MR-Bildgebung durchgeführt. Nach der kompletten Auswertung aller Daten wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt.

Die eine Gruppe mit 15 Patienten (5 Männer, 10 Frauen, Alter 38 ± 9) wurde mit dem immunsuppressiv wirkenden Anthracenedionderivat Mitoxantron behandelt. Die kumulative Gesamtdosis aller Patienten betrug im Mittel $75 \pm 15 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ (Maximum = 102 mg/m^2 ; Minimum = 48 mg/m^2). Als Parameter für die Krankheitsschwere wurde die EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) herangezogen, sie lag in einem Bereich zwischen 1,5 und 7,5 (MW $4,8 \pm 2$). Der durchschnittliche Erkrankungszeitraum betrug 10 ± 5 Jahre.

Die andere Gruppe setzte sich aus 15 MS-Patienten (5 Frauen, 10 Männer, Alter 40 ± 7) zusammen, die keine Behandlung mit Mitoxantron erhielten. In dieser Patientengruppe war die durchschnittliche Erkrankungsdauer 12 ± 6 Jahre. Die EDSS reichte von 1,5 bis 7,0 (MW $4,4 \pm 1,8$). Ein MS-Patient dieser Gruppe ohne Mitoxantron konnte nicht in die statistische Auswertung einbezogen werden, da eine exakte Auswertung seiner ^{31}P -Spektren durch Bewegungsartefakte nicht möglich war.

Einschlusskriterien:

- Gesicherte MS Diagnose nach EDSS
- Mitoxantron in der Gruppe mit Mitoxantron

Ausschlusskriterien:

- Arrhythmia absoluta
- instabile Angina pectoris
- frühere Herzerkrankung
- Herzschrittmacher
- Ferromagnetische Implantate, Fragmente oder Gefäßklips
- kardiotoxisch wirksames Immunsuppressivum in der Gruppe ohne Mitoxantron

2.3.2.3 DM-Studie

Es wurden 15 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 50 ± 10 (*11 Männer und 4 Frauen*), die aus der Ambulanz der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg kamen, in die Studie aufgenommen. Alle Patienten wurden zum einen mit einer ^{31}P -Spektroskopie und MR-Bildgebung des Herzens untersucht. Zum anderen wurde im Anschluss eine spektroskopische Messung der Skelettmuskulatur durchgeführt (*linke Wade jedes Patienten*). Die MRI-Untersuchungen des Herzens wurden anhand der bereits in [78, 121] beschriebenen Verfahren vorgenommen und ausgewertet. Die Patienten, ohne vorherige Kenntnis der Krankheit, wurden nach kompletter Auswertung sämtlicher Daten der MRI und MRS-Messungen in zwei Gruppen (*PROMM/DM2 und DM1*) eingeteilt. Die Gruppe der 11 PROMM/DM2-Patienten (*Alter 51 ± 10*) setzte sich aus 7 Männer und 4 Frauen zusammen. Die 4 Patienten der DM1-Gruppe (*Alter 44 ± 7*) waren alle Männer. Die jeweilige Erkrankung wurde mittels genetischer DNA-Analyse aus Blutproben der Patienten bestimmt, wobei die PROMM-Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung an Hand einer klinischen Diagnose basierend auf beschriebenen klinischen Kriterien gestellt wurde [122]. Später konnte bei allen PROMM/DM2-Patienten mittels genetischer DNA-Analyse die Mutation identifiziert werden [113]. Bei allen Patienten wurde eine komplette neurologisch klinische Untersuchung und eine laborchemische Blutanalyse durchgeführt. Der Grad der Muskelschwäche wurde nach der so genannten MRC Einteilung (*Medical Research Council*) gemessen, die folgende

funktionelle Parameter wie z.B. Unterschiede im Gehen und Treppensteigen erhebt. Der Grad der Muskelschwäche wird wie folgt eingeteilt:

5 = Normale Muskelkraft

4 = Bewegungen gegen mäßigen Widerstand

3 = Bewegungen gegen die Schwerkraft möglich

2 = Bewegungseffekt unter Ausschaltung der Eigenschwere

1 = sichtbare oder tastbare Muskelkontraktion ohne Bewegungseffekt

0 = keinerlei Muskelaktivität

Die Bestimmung der Krankheitsdauer wurde am Jahr der erstmalig aufgetretenen neuromuskulären Symptome wie Myotonie oder Muskelschwäche festgemacht, die von Seiten des Patienten wahrgenommen wurden oder durch Krankheitsgeschichte mitgeteilt wurden.

Einschlusskriterien:

- DM1 oder PROMM/DM2

Ausschlusskriterien:

- Arrhythmia absoluta
- instabile Angina pectoris
- frühere Herzerkrankung
- Herzschrittmacher
- Ferromagnetische Implantate, Fragmente oder Gefäßklips

Ein Patient der DM1-Gruppe wurde aufgrund einer in der Echokardiographie festgestellten 2-gradigen Aortenklappeninsuffizienz von den MR-Untersuchungen des Herzens ausgeschlossen.

2.4 Statistik

Die gewonnenen Daten sind, wenn sie nicht als Einzelwerte aufgelistet sind, als Mittelwert (*MW*) inklusive der Standardabweichungen (*SD*) angegeben. Als Standardabweichung wurde folgende Formel verwendet:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_i (\bar{x} - x_i)^2}{n-1}}$$

Gleichung 2.6

Die statistische Signifikanz der ermittelten Mittelwerte zweier Vergleichsgruppen wurde mittels des Mann-Whitney-U-Tests im Statistikprogramm SPSS [123] berechnet; für die Berechnung von Unterschieden am selben Patienten/Probanden wurde der Wilcoxon-Test in SPSS verwendet. Dabei wurden Werte kleiner als $p < 0,05$ als signifikant betrachtet.

Als pathologische Veränderung im Herz- bzw. Skelettmuskelstoffwechsel der Phosphormetaboliten wurde die doppelte Standardabweichung vom Mittelwert gesunder Probanden nach der jeweiligen Studie angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Probandenstudien

3.1.1 Herzmuskel

Das Ziel der AW-CSI genannten Probandenstudie war die Implementierung und Etablierung der AW-CSI-Technik am klinischen MR-Tomographen für die ^{31}P -Spektroskopie. Die ^{31}P -Spektroskopie Messung mittels der AW-CSI Technik konnte bei 12 gesunden Probanden durchgeführt werden. Die Auswertung des SNR von PCr und γ -ATP sowie die Bestimmung des PCr/ γ -ATP wurde mittels AMARES berechnet. Die SLOOP-Auswertung konnte ebenfalls bei 12 Probanden vorgenommen werden. Auch die Auswertung aller 96 Phosphorspektren gelang problemlos.

3.1.1.1 Relative Quantifizierung mit AW-CSI

Der Mittelwert und die Standardabweichung des SNR von PCr mit der AW-CSI-Sequenz aufgenommener ^{31}P -Spektren aus allen vier Herzbereichen beträgt $10,89 \pm 6,76$ ($n=48$). Das entspricht einem signifikanten Signalgewinn von 35 % gegenüber dem SNR-PCr des ungewichteten CSI von $8,34 \pm 6,25$ ($n=48$). Der errechnete Signalgewinn gemessen mit AW-CSI beim SNR-ATP von 48 ^{31}P -Spektren aus allen Wandabschnitten des Herzens ist mit einem Mittelwert von 5,35 gegenüber 3,85 mittels CSI signifikant um 36 % angestiegen.

| | SNR-PCr | | SNR- γ -ATP | |
|---------------|---------|------|--------------------|------|
| | AW-CSI | CSI | AW-CSI | CSI |
| MW | 10,89* | 8,34 | 5,35* | 3,85 |
| SD | 6,76 | 6,25 | 2,74 | 1,95 |
| SD (%) | 62% | 75% | 51% | 51% |
| % | 35% | | 36% | |

Tabelle 3.1: Die Mittelwerte (MW), die Standardabweichungen (SD) und die prozentuale Steigerung aller aufgenommenen ^{31}P -Spektren ($n=96$) für das SNR von PCr und ATP getrennt nach AW-CSI ($n=48$) und CSI ($n=48$)

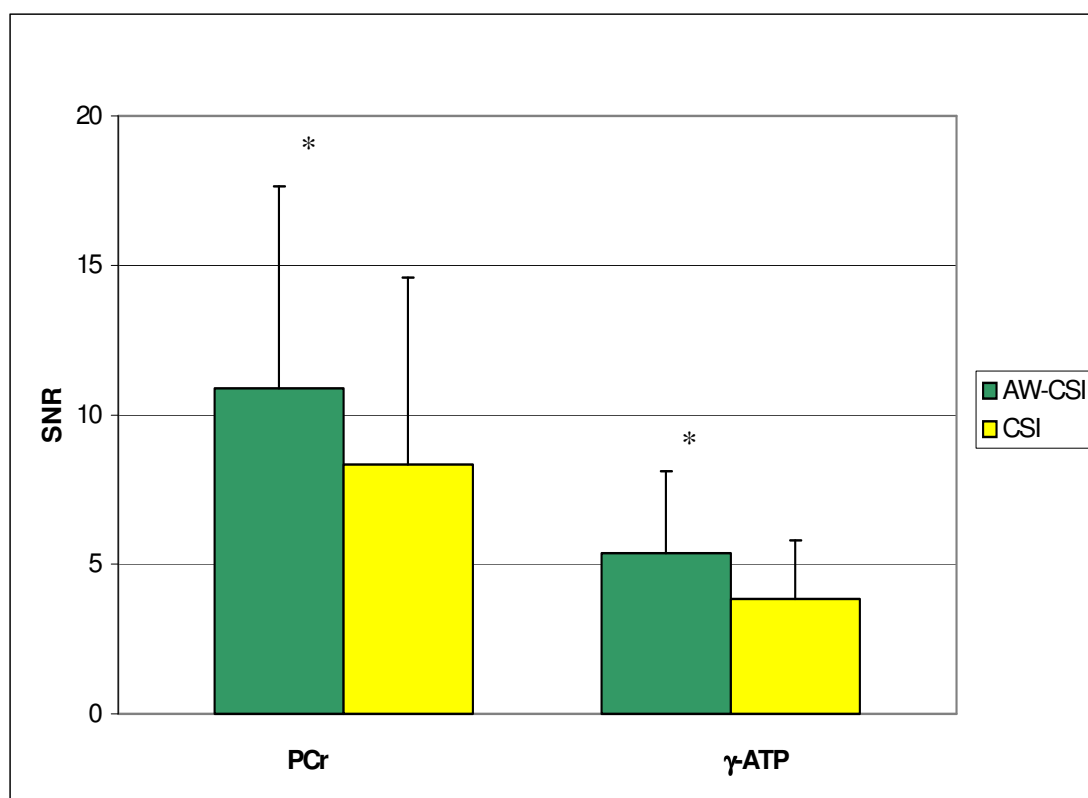


Abbildung 3.1: Visualisierung von Tabelle 3.1; * $p < 0,05$

Die Mittelwerte des SNR von PCr der aufgenommenen Spektren mit AW-CSI steigen in allen vier Bereichen ($SE = \text{Septum}$, $VW = \text{Vorderwand}$, $SW = \text{Seitenwand}$, $HW = \text{Hinterwand}$) des Herzens an (16,94 - 5,15). Dabei ist das Signal für PCr im Septum ($p < 0,05$), der Vorderwand ($p < 0,05$) und der Hinterwand ($p < 0,01$) mit AW-CSI signifikant höher als mit CSI (Tabelle 3.2 und Abbildung 3.2).

| SNR-PCr | | | | | | | | |
|---------------|--------|-------|--------|-------|--------|------|--------|------|
| | SE | | VW | | SW | | HW | |
| | AW-CSI | CSI | AW-CSI | CSI | AW-CSI | CSI | AW-CSI | CSI |
| MW | 16,94* | 12,39 | 15,49* | 12,01 | 5,98 | 5,18 | 5,15* | 3,38 |
| SD | 5,50 | 7,28 | 5,95 | 6,58 | 1,64 | 1,98 | 1,41 | 1,00 |
| SD (%) | 32% | 59% | 38% | 55% | 27% | 38% | 27% | 26% |
| % | 37% | | 29% | | 15% | | 52% | |

Tabelle 3.2: Alle SNR-PCr-Werte der ^{31}P -Spektren von AW-CSI und CSI aufgeteilt nach Herzregion; * $p < 0,05$

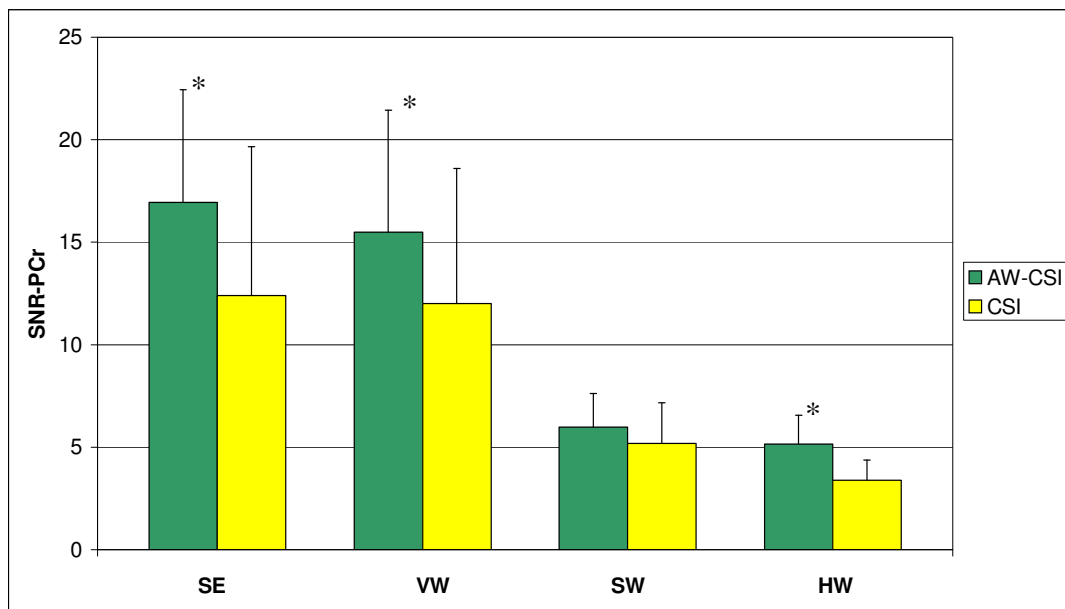


Abbildung 3.2: Visualisierung der Tabelle 3.2; * $p < 0,05$

Auch das mittlere SNR von γ -ATP in den vier Herzregionen mit AW-CSI steigt gegenüber dem des CSI-Datensatzes an. Eine signifikante Steigerung des SNR- γ -ATP ist im Septum ($p < 0,01$), der Vorderwand ($p < 0,01$) und der Hinterwand ($p < 0,05$) zu finden (Tabelle 3.3 und Abbildung 3.3).

| SNR- γ -ATP | | | | | | | | |
|--------------------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|
| | SE | | VW | | SW | | HW | |
| | AW-CSI | CSI | AW-CSI | CSI | AW-CSI | CSI | AW-CSI | CSI |
| MW | 7,91* | 5,73 | 6,64* | 4,80 | 3,98 | 2,68 | 3,58* | 2,21 |
| SD | 2,69 | 1,81 | 1,73 | 1,37 | 1,87 | 1,26 | 1,30 | 0,51 |
| SD (%) | 34% | 32% | 26% | 29% | 55% | 47% | 26% | 23% |
| % | 38% | | 38% | | 48% | | 62% | |

Tabelle 3.3: Alle SNR- γ -ATP -Werte der 31 P-Spektren von AW-CSI und CSI aufgeteilt nach Herzregion; * $p < 0,05$

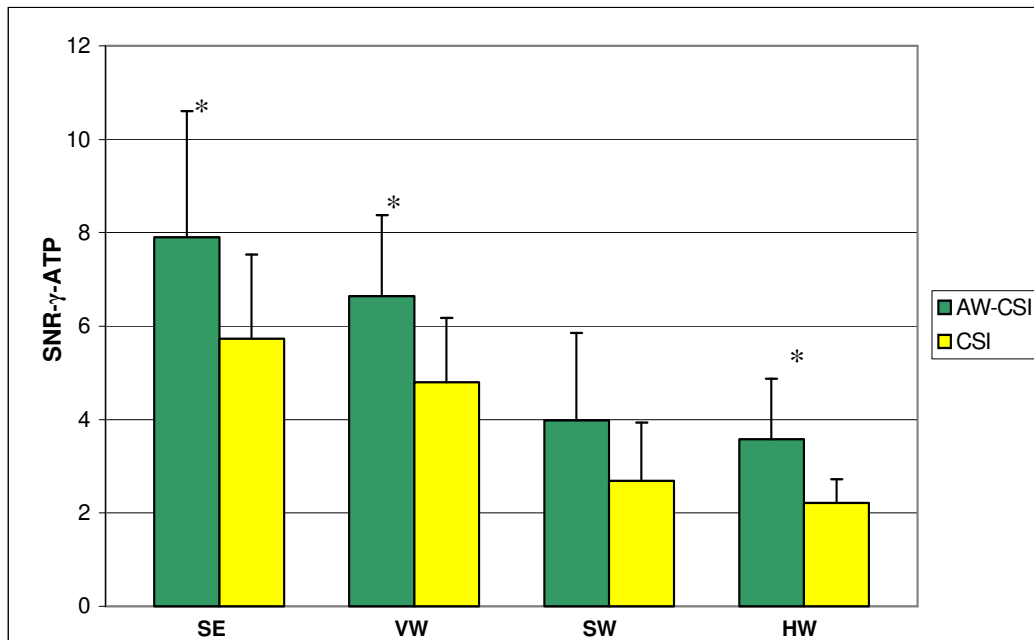


Abbildung 3.3: Visualisierung der Tabelle 3.3; * $p < 0,05$

Das Verhältnis für PCr/ γ -ATP aller vier Myokardbereiche zusammen beträgt für AW-CSI $1,78 \pm 0,31$ und für CSI $1,48 \pm 0,43$ (Tabelle 3.4).

| PCr/ γ -ATP | | |
|--------------------|--------|------|
| | AW-CSI | CSI |
| MW | 1,78 | 1,48 |
| SD | 0,31 | 0,43 |
| SD (%) | 17% | 29% |

Tabelle 3.4: PCr/ γ -ATP aller ^{31}P -Spektren getrennt nach den beiden Sequenzen

Die gemessenen Verhältnisse von PCr/ γ -ATP mittels AW-CSI liegen in der Vorderwand, Seitenwand und Hinterwand um ca. den Faktor 1,2 bzw. im Septum um den Faktor 1,3 höher als die mit CSI errechneten Werte. In allen untersuchten Herzwandregionen sind die Standardabweichungen von PCr/ γ -ATP für die AW-CSI-Sequenz (0,28 - 0,38) niedriger als für die ungewichtete CSI-Sequenz (0,39 - 0,50). Die Mittelwerte ($SE = 1,73$; $SW = 1,74$; $HW = 1,76$) und Mediane ($SE = 1,76$; $SW = 1,72$; $HW = 1,75$) mittels AW-CSI erhaltener Metabolitenverhältnisse stimmen im Septum, Seitenwand und Hinterwand sehr gut überein. Der Mittelwert mit 1,90 und der Median mit 1,93 sind in der Vorderwand bei der AW-CSI-Technik erhöht. Es kann kein signifikanter Unterschied in den Verhältnissen von PCr/ γ -ATP in der Vorderwand, Seitenwand, Hinterwand und Septum festgestellt werden (Tabelle 3.5 und Abbildung 3.1).

| PCr/ γ -ATP | | | | | | | | |
|--------------------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|
| | SE | | VW | | SW | | HW | |
| | AW-CSI | CSI | AW-CSI | CSI | AW-CSI | CSI | AW-CSI | CSI |
| MW | 1,73 | 1,36 | 1,90 | 1,57 | 1,74 | 1,48 | 1,76 | 1,51 |
| SD | 0,28 | 0,50 | 0,29 | 0,39 | 0,31 | 0,45 | 0,38 | 0,39 |
| SD (%) | 16% | 37% | 15% | 25% | 18% | 30% | 22% | 26% |
| Median | 1,76 | 1,52 | 1,93 | 1,48 | 1,72 | 1,51 | 1,75 | 1,44 |

Tabelle 3.5: Alle PCr/ γ -ATP Verhältnisse von AW-CSI und CSI aufgeteilt nach Herzregion

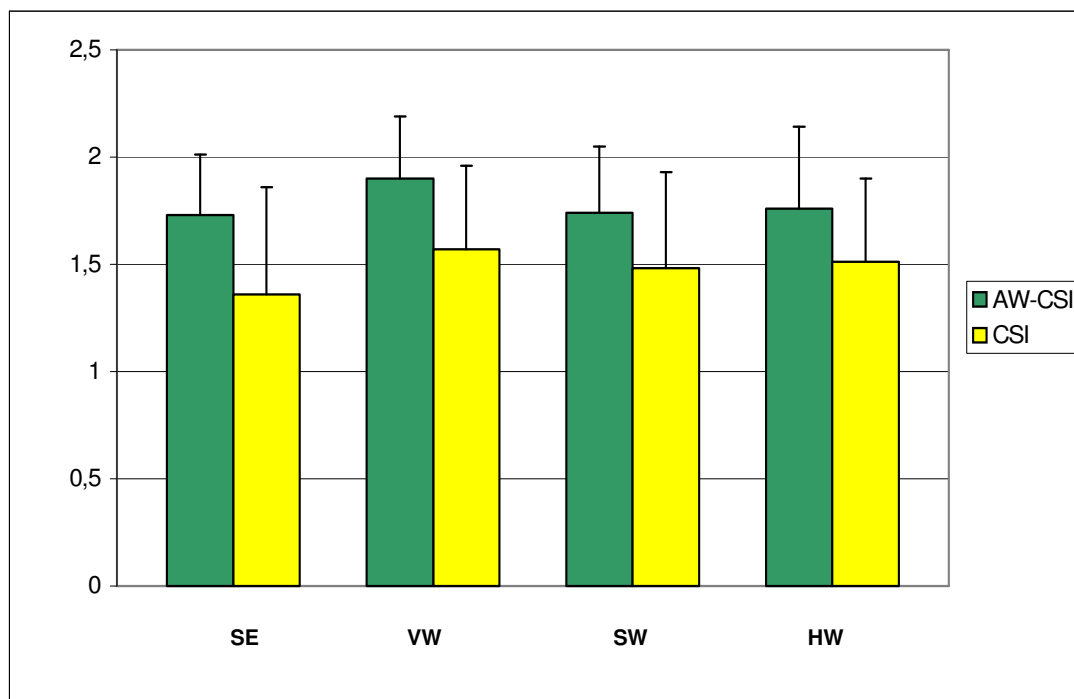


Abbildung 3.4: Visualisierung der Tabelle 3.5

3.1.1.2 Absolute Quantifizierung mit AW-CSI

Die errechneten Konzentrationen von PCr, γ -ATP, β -ATP und m-ATP mittels AW-CSI sind gegenüber den ermittelten Absolutkonzentrationen mit CSI nicht signifikant erhöht (Tabelle 3.6). Die SLOOP-Auswertung zeigte eine Korrelation zwischen beiden Aufnahmetechniken von $r = 0,79$ für die Konzentration von PCr. Auch für [γ -ATP] korrelierten beide Methoden mit einem Wert von $r = 0,65$ (Abbildung 3.5 und Abbildung 3.6).

| SLOOP AW-CSI vs. CSI | | | | | | | | |
|----------------------|--------|-----|------------------|-----|-----------------|-----|---------|-----|
| | [PCr] | | [γ -ATP] | | [β -ATP] | | [m-ATP] | |
| | AW-CSI | CSI | AW-CSI | CSI | AW-CSI | CSI | AW-CSI | CSI |
| MW | 10,6 | 9,6 | 5,8 | 5,6 | 6,7 | 5,9 | 6,2 | 5,8 |
| SD | 4,6 | 4,2 | 1,8 | 2,0 | 2,8 | 2,3 | 2,1 | 1,7 |
| SD (%) | 44% | 44% | 30% | 36% | 42% | 39% | 33% | 30% |

Tabelle 3.6: Absolutkonzentrationen von PCr, γ -ATP, β -ATP und m-ATP jeweils von AW-CSI und CSI; [mmol/kg Nassgewicht]

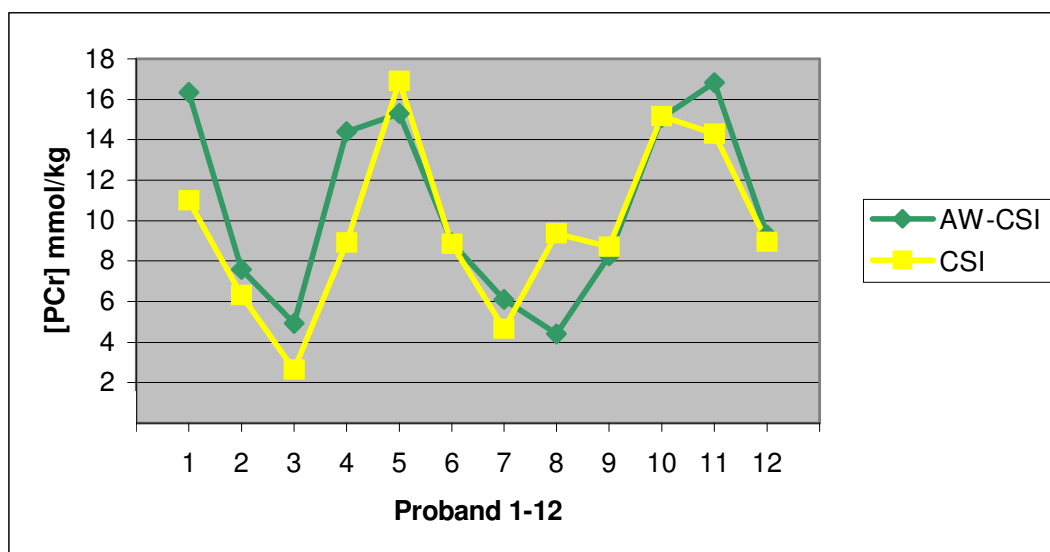


Abbildung 3.5: Darstellung von [PCr] des jeweiligen Probanden und der verwendeten Sequenz; ($r = 0,79$; $r^2 = 0,63$; $p = 0,002$)

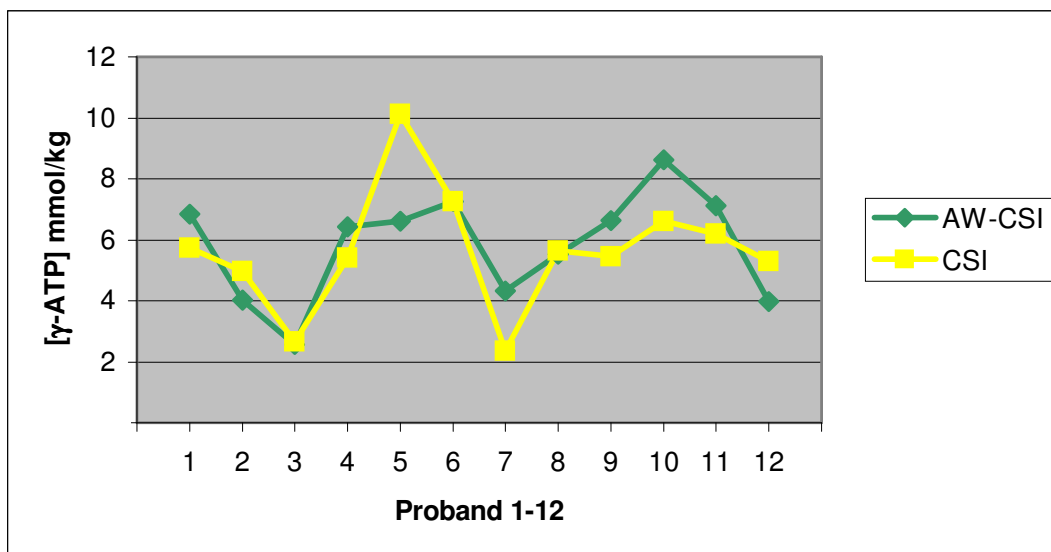


Abbildung 3.6: Darstellung von $[\gamma\text{-ATP}]$ des jeweiligen Probanden und der verwendeten Sequenz; ($r = 0,65$; $r^2 = 0,43$; $p = 0,019$)

Die Verhältnisse von PCr/ γ -ATP und PCr/m-ATP sind für die AW-CSI Technik höher als die mittels CSI-Technik. Die relative und absolute Standardabweichung ist größer für die AW-CSI-Technik (Tabelle 3.7).

| | PCr/ γ -ATP | | PCr/m-ATP | |
|---------------|--------------------|------|-----------|------|
| | AW-CSI | CSI | AW-CSI | CSI |
| MW | 1,82 | 1,69 | 1,76 | 1,64 |
| SD | 0,54 | 0,40 | 0,68 | 0,50 |
| SD (%) | 30% | 24% | 39% | 31% |
| Median | 1,90 | 1,66 | 1,56 | 1,73 |

Tabelle 3.7: PCr/ γ -ATP und PCr/m-ATP mittels SLOOP getrennt nach Aufnahmesequenz.

3.1.2 Skelettmuskel

Ziel der Probandenuntersuchung war die Umsetzung der SLOOP-Technik vom Myokard auf die Skelettmuskulatur, die Erarbeitung und Implementierung eines standardisierten Protokolls.

Die Durchführung der ^{31}P -Messungen und die Auswertungen mit AMARES und SLOOP waren in allen Fällen möglich. Die berechneten Mittelwerte der Absolutkonzentrationen betragen für PCr 29,9 mmol/kg, γ -ATP 7,5 mmol/kg und m-ATP 7,1 mmol/kg. Die ermittelte Konzentration von P_i war 5,7 mmol/kg. Die Mittelweltergebnisse für die Absolutkonzentrationen von PCr, γ -ATP und m-ATP zeigen eine Standardabweichungen von 3,4 mmol/kg, 1,6 mmol/kg und 1,0 mmol/kg bzw. für P_i von 1,2 mmol/kg. Die PCr/ γ -ATP Verhältnisse waren mittels AMARES $4,79 \pm 0,69$ und mittels SLOOP $4,13 \pm 0,64$.

| | PCr/γ-ATP (AMARES) | PCr/γ-ATP (SLOOP) | [PCr] (mmol/kg) | [γ-ATP] (mmol/kg) | [m-ATP] (mmol/kg) | [P_i] (mmol/kg) |
|-------------------------------|--|---|---------------------------|---|-----------------------------|-------------------------------------|
| MW \pm SD | 4,79 \pm 0,69 | 4,13 \pm 0,64 | 29,9 \pm 3,4 | 7,5 \pm 1,6 | 7,1 \pm 1,0 | 5,7 \pm 1,2 |
| SD (%) | 14% | 16% | 11% | 21% | 13% | 21% |

Tabelle 3.8: ermittelte PCr/ γ -ATP Verhältnisse und Absolutkonzentrationen

Die in Abbildung 3.7 dargestellten Bilder zeigen von links nach rechts repräsentativ ein ^1H -Bild im Wadenquerschnitt, die mittels Segmentation eingezeichneten abgrenzenden Konturen der einzelnen Kompartimente sowie das dazugehörige mit SLOOP ausgewertete ^{31}P -Spektrum der Wadenmuskulatur.

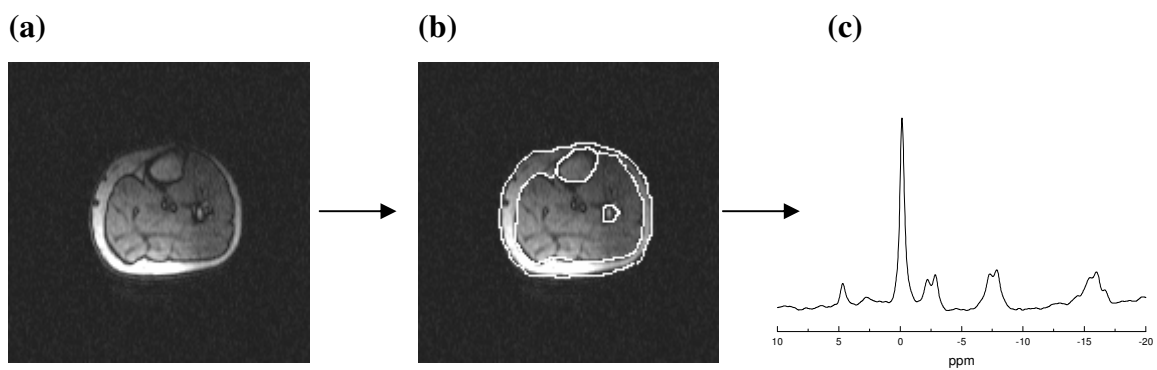


Abbildung 3.7: (a) ^1H -Bild; (b) segmentiertes ^1H -Bild; (c) ^{31}P -Spektrum aus der Wadenmuskulatur eines 24 Jahre alten gesunden Probanden

3.2 Patientenstudien

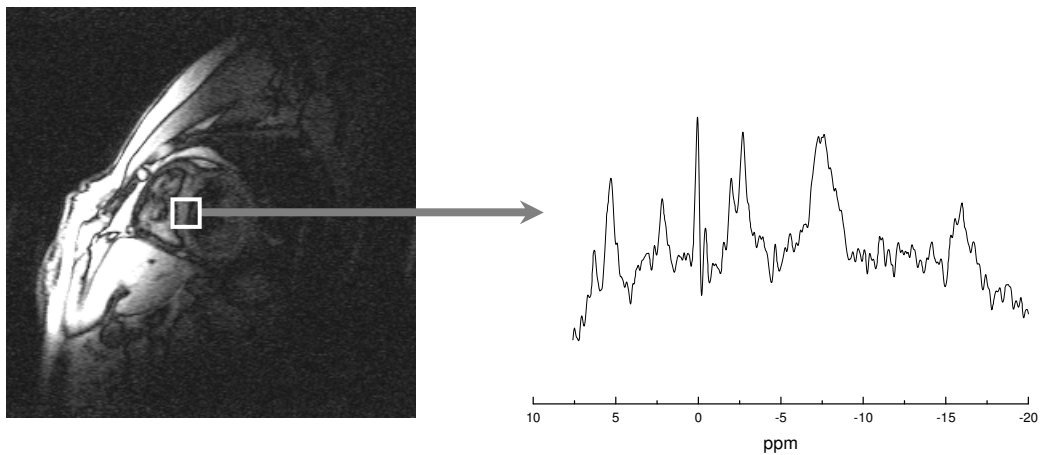
3.2.1 FAST-Studie

Das Ziel dieser Studie war mittels ^{31}P -MRS bei Patienten mit Myokardinfarkt die Stoffwechselveränderungen im infarzierten (*Vorderwand* = *VW*) und entfernten nicht-infarzierten (*Septum* = *SE*) Herzmuskelgewebe zu analysieren. Dabei wurden alle Patienten vor und nach Revaskularisation mit MRI untersucht.

3.2.1.1 FAST – AVITAL vs. VITAL

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Patienten mit Myokardinfarkt getrennt nach der Gruppe AVITAL und der Gruppe VITAL aufgelistet. In Abbildung 3.8 sind zwei repräsentative ^{31}P -Spektren aus dem Septum aus beiden Patientengruppen dargestellt, die auch den erniedrigten Energiestoffwechsel im entfernten nicht-infarzierten Gewebe zeigen.

(a)



(b)

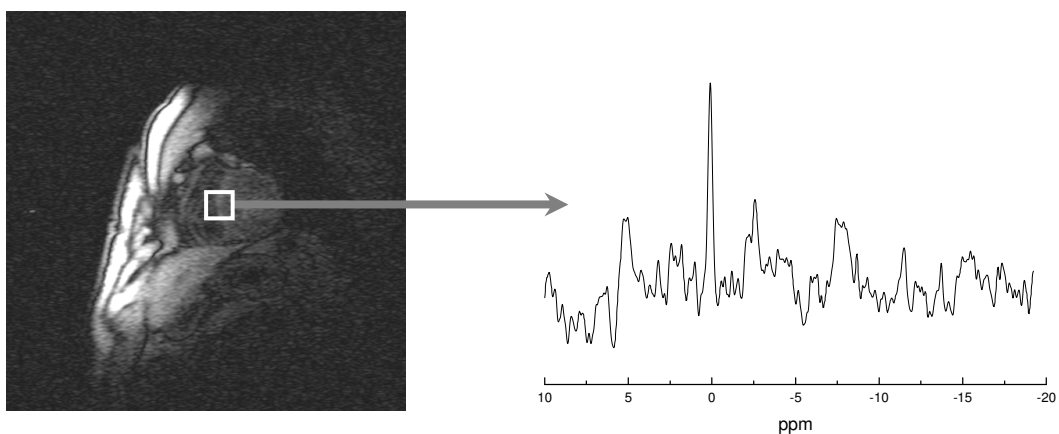


Abbildung 3.8: 3D-CSI ³¹P-Spektren aus dem Bereich des Septums. (a) Das Spektrum eines Patienten der Gruppe AVITAL mit einem reduziertem PCr/ γ ATP Verhältnis von 0,60; (b) zum Vergleich aus demselben Abschnitt des Myokards ein ³¹P-Spektrum eines Patienten aus der Gruppe VITAL mit PCr/ γ ATP von 1,76

Die in der Tabelle 3.9 dargestellten Ergebnisse zeigen eine signifikante Abnahme ($SE: p = 0,002$; $VW: p = 0,001$) von PCr/ γ -ATP im Septum und der Vorderwand der Patientengruppe AVITAL im Vergleich zum gesunden Probandenkollektiv ($1,51 \pm 0,32$). Die Patienten mit vitalem Myokard zeigen in der Vorderwand eine signifikante Reduzierung ($p = 0,004$) des PCr/ γ -ATP-Verhältnisses gegenüber den gesunden Probanden, im Septum keinen signifikanten Unterschied des Metabolitenverhältnisses. Der Vergleich zwischen beiden Patientengruppen zeigt signifikant niedrigere Werte ($SE: p=0,030$; $VW: p=0,020$) der PCr/ γ -ATP Verhältnisse der Patientengruppe

AVITAL gegenüber der Gruppe VITAL sowohl für die Vorderwand als auch für das Septum des Myokards.

| gesunde Probanden | | AVITAL | | VITAL | |
|-------------------|-------------|-----------------|-----------------|-------------|---------------|
| SE | VW | SE | VW | SE | VW |
| 1,51 ± 0,32 | 1,60 ± 0,37 | 0,89 ± 0,58**/* | 0,71 ± 0,70**/* | 1,31 ± 0,38 | 1,17 ± 0,25** |

Tabelle 3.9: * $p < 0,05$ AVITAL vs. VITAL; ** $p < 0,05$ Patienten vs. Probanden;

Die SNR-PCr waren für beide Myokardbereiche in der Gruppe AVITAL signifikant ($SE: p = 0,030$; $VW: p = 0,030$) niedriger als in den entsprechenden Herzregionen bei VITAL. Das SNR für γ -ATP der Vorderwand war für die Gruppe AVITAL signifikant niedriger ($p = 0,030$) als für die Gruppe VITAL.

| | AVITAL | | VITAL | |
|---------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| SNR | SE | VW | SE | VW |
| PCr | 7,29 ± 4,66* | 4,59 ± 3,42* | 11,99 ± 5,25 | 6,97 ± 2,86 |
| γ -ATP | 4,43 ± 1,97 | 3,03 ± 1,42* | 5,37 ± 2,06 | 4,17 ± 1,20 |

Tabelle 3.10: * $p < 0,05$ AVITAL vs. VITAL

Die MRI-Messungen ergaben für die Parameter LV Masse, EDVI, ESVI, HI und LV EF keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen. In den infarzierten Arealen beider Gruppen AVITAL und VITAL zeigen sich im Vergleich zum gesunden Kollektiv signifikante Veränderungen. Zwischen beiden Gruppen AVITAL und VITAL wurden keine signifikanten Unterschiede in den Wanddicken gefunden ($EDWT p = 0,890$; $ESWT p = 0,750$). In den nicht-infarzierten Myokardabschnitt SE zeigten sich zwar niedrigere Werte für EDWT bei den Patienten AVITAL verglichen mit der Gruppe VITAL, aber nicht signifikant ($EDWT: AVITAL 7,6 \pm 1,5$, $VITAL 8,4 \pm 1,5$; $ESWT: AVITAL 10,2 \pm 2,1$, $VITAL 11,2 \pm 1,5$). Zwischen den beiden Parametern EDWT und ESWT konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($EDWT p = 0,200$; $ESWT p = 0,180$).

| Gruppe | infarziertes Myokard | | nicht-infarziertes Myokard | |
|--------|----------------------|------------|----------------------------|------------|
| | AVITAL | VITAL | AVITAL | VITAL |
| EDWT | 0,42; 0,12 | 0,07; 0,81 | 0,22; 0,44 | 0,03; 0,92 |
| ESWT | 0,35; 0,21 | 0,05; 0,87 | 0,33; 0,24 | 0,33; 0,44 |

Tabelle 3.11: Korrelationen von PCr/ γ -ATP zu EDWD und ESW; r ; p

3.2.1.2 FAST – Erst- und Folgeuntersuchung

Bei 10 der 30 Patienten der FAST-Studie war eine Untersuchung vor und nach der Revaskularisierung möglich. Davon waren jeweils 5 Patienten mittels MRI als avital und vital eingestuft worden. In Abbildung 3.9 und Abbildung 3.10 sind die ^{31}P -Spektren zweier Patienten der beiden Gruppen jeweils aus der Erst- und Zweitmessung dargestellt. Es zeigten sich neben den quantitativen Unterschieden in den Messwerten auch qualitative Unterschiede der Spektren.

Bei der Gruppe AVITAL im Vergleich zur Gruppe mit vitalem Gewebe im Vorderwandbereich war eine signifikante Reduzierung der PCr/ γ -ATP Verhältnisse zu beobachten. Im Septum konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Folgeuntersuchung festgestellt werden. Bei der Analyse der ersten und der zweiten ^{31}P -Messung konnte bei der vitalen Patientengruppe eine signifikante Erhöhung des PCr/ γ -ATP Verhältnisses im SE nachgewiesen werden. Das PCr/ γ -ATP in der Vorderwand dieser Gruppe stieg tendenziell aber nicht signifikant ($p = 0,070$) an. Die Zweituntersuchung der Gruppe AVITAL zeigt eine Tendenz zur Erhöhung der beiden PCr/ γ -ATP Verhältnisse sowohl im Septum als auch in der Vorderwand, die aber in beiden Fällen nicht signifikant ($SE p = 0,130$; $VW p = 0,100$) sind (Tabelle 3.12).

Alle Patienten mit vitalem Infarkt zeigten eine signifikante Steigerung der LV EF mittels MRI, wo hingegen die LV Masse und die Volumenparameter keine signifikanten Veränderungen zeigten.

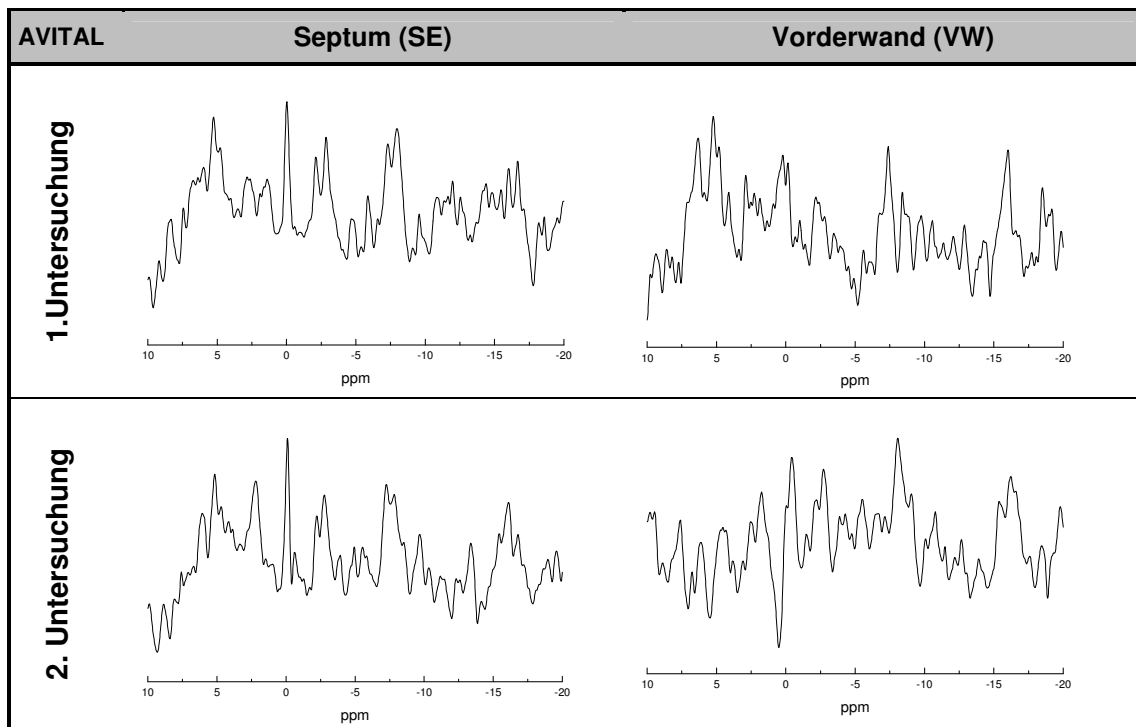


Abbildung 3.9: ^{31}P -Spektren aus dem SE und der VW eines 60jährigen Patienten mit avitalen Myokardinfarkt in der Vorderwand

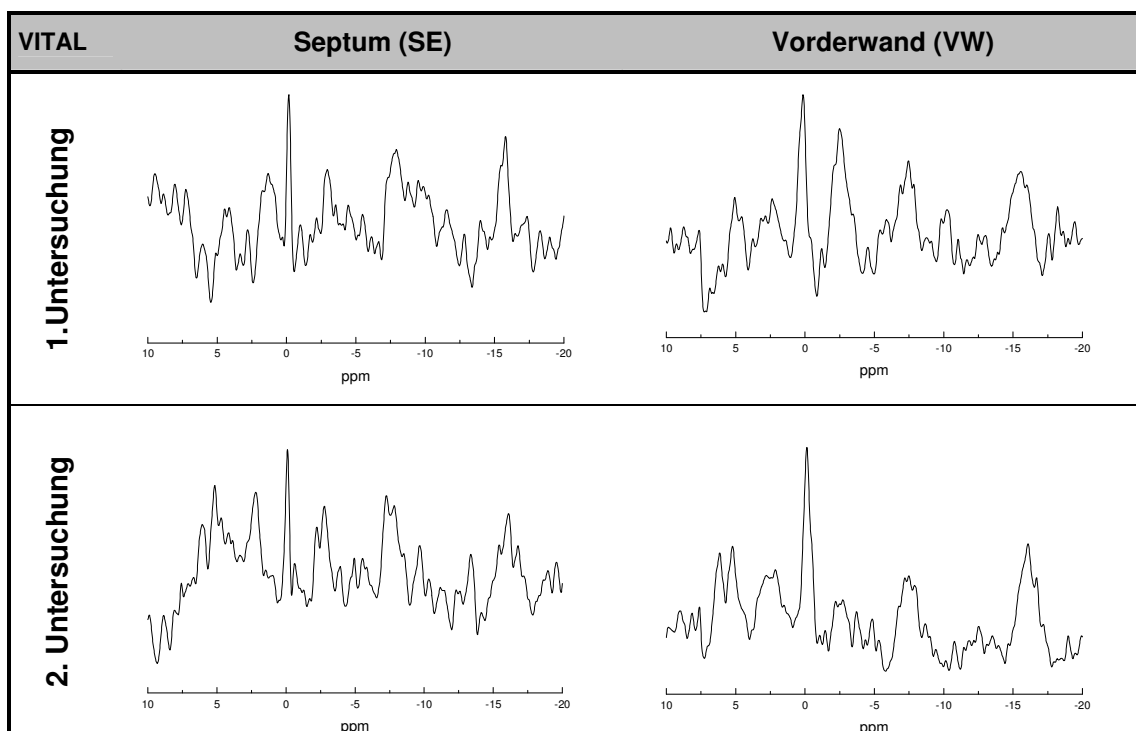


Abbildung 3.10: ^{31}P -Spektren eines 62 Jahre alten Patienten mit vitalem Vorderwandinfarkt

| | AVITAL | | VITAL | |
|------------------------|------------------|------------------|------------------------------|-----------------|
| PCr/ γ -ATP | SE | VW | SE | VW |
| 1. Untersuchung | 0,69 \pm 0,14 | 0,33 \pm 0,36* | 1,09 \pm 0,42 | 1,33 \pm 0,20 |
| 2. Untersuchung | 1,02 \pm 0,28* | 0,58 \pm 0,64* | 1,51 \pm 0,20 [#] | 1,79 \pm 0,27 |
| | p=0,13 | p=0,10 | p=0,04 | p=0,07 |

Tabelle 3.12: Die PCr/ γ -ATP Verhältnisse der 1. und 2. Untersuchung, getrennt nach AVITAL/VITAL und SE/VW; * $p < 0,05$ für AVITAL/VITAL; [#] $p < 0,05$ für 1.Untersuchung/2.Untersuchung

3.2.2 MS-Studie

Die Zielsetzung war zum einen die Untersuchung des kardialen Stoffwechsels der MS-Patienten im Vergleich zu einem gesunden Probandenkollektiv und zum anderen der Vergleich mit einer MS-Patientengruppe mit Medikation.

3.2.2.1 MS-Gruppe ohne Mitoxantron

In dieser Gruppe von Patienten (*MS ohne MX*) konnte ein signifikanter Abfall ($p \leq 0,05$) der PCr-Konzentration auf $7,6 \pm 3,2$ mmol/kg im Vergleich zu einem gesunden, altersgleichen Probandenkollektiv von $9,1 \pm 1,7$ mmol/kg mit identischen Untersuchungstechniken festgestellt werden (*Tabelle 3.13*). Zwei repräsentativ ausgewertete ^{31}P -Spektren mittels SLOOP-Analyse sind in *Abbildung 3.11* dargestellt.

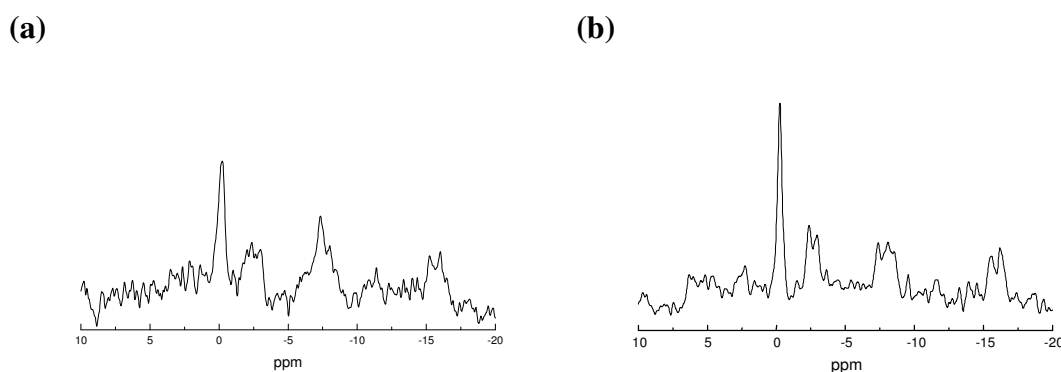


Abbildung 3.11: ^{31}P -Spektren aus dem linken Herzmuskel aufgenommen mit 3D-CSI und ausgewertet mit SLOOP. Das Spektrum des MS-Patienten (a) zeigt eine signifikante Reduzierung des PCr. Dies führt aufgrund einer normalen ATP-Konzentration zu einer Erniedrigung von PCr/ γ -ATP. Die *Abbildung (b)* zeigt das ^{31}P -Spektrum eines gesunden Probanden (PCr=9,95 mmol/kg; γ -ATP =5,76 mmol/kg, PCr/ γ -ATP=1,73); modifiziert nach [124].

Die ausgewerteten PCr/ γ -ATP Verhältnisse mit beiden Methoden, SLOOP und AMARES, stimmen sehr gut überein. Mit SLOOP konnte bei 5 Patienten ein anormales Verhältnis für PCr/ γ -ATP nachgewiesen werden. Dagegen wurde bei der AMARES-Auswertung nur bei drei MS-Patienten ein erniedrigtes PCr/ γ -ATP Verhältnis gefunden. Sowohl für γ -ATP und m-ATP, als auch für die Metabolitenverhältnisse PCr/ γ -ATP konnten keine signifikanten Veränderungen gegenüber dem Kontrollkollektiv gefunden werden.

| | PCr/ γ -ATP (AMARES) | PCr/ γ -ATP (SLOOP) | [PCr] (mmol/kg) | [γ -ATP] (mmol/kg) | [m-ATP] (mmol/kg) |
|---------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------|-------------------------------|----------------------|
| Probanden | 1,51 \pm 0,22 | 1,64 \pm 0,19 | 9,1 \pm 1,7 | 5,6 \pm 1,2 | 5,6 \pm 1,2 |
| MS-Patienten | 1,41 \pm 0,44 | 1,44 \pm 0,40 | 7,6 \pm 3,2* | 5,3 \pm 1,7 | 5,3 \pm 1,4 |

Tabelle 3.13: PCr/ γ -ATP Verhältnisse aufgelistet nach Auswerteverfahren und Metabolitenkonzentrationen [PCr], [γ -ATP] und [m-ATP] in mmol/kg Nassgewicht aufgetrennt nach MS-Patienten und gesunden Probanden; * $p \leq 0,05$

Bei 4 Patienten konnte ein signifikanter Abfall der linksventrikulären EF (LV EF) festgestellt werden. Die endsystolischen Volumenindices (ESVI) waren bei 2 Patienten und bei jeweils einem Patienten der enddiastolische Volumenindex (EDVI) und Herzmassenindex (HI) reduziert (Tabelle 3.14).

| Parameter | Kontrollreferenz [121] | MS | Cut-Off | Cut-Off |
|------------------------------|------------------------|-----------|-----------|---------|
| LV MI (g/m ²) | ‡ 78 ± 9 | 75 ± 10 | ‡ 60-96 | 1 / 15 |
| | ‡ 65 ± 8 | | ‡ 49-81 | |
| LV EDVI (ml/m ²) | 63 ± 10 | 62 ± 11 | 43 - 83 | 1 / 15 |
| LV ESVI (ml/m ²) | 21 ± 5 | 25 ± 5 | 11- 31 | 2 / 15 |
| HI (l/min) | 2,8 ± 0,3 | 2,5 ± 0,5 | 2,2 - 3,4 | 0 / 15 |
| LV EF (%) | 68 ± 5 | 60 ± 4 | 58 - 78 | 6 / 15 |

Tabelle 3.14: funktionelle MRI-Parameter

3.2.2.2 MS-Gruppe mit Mitoxantron

Die errechneten PCr/ γ -ATP-Verhältnisse der unterschiedlichen Auswertungsverfahren zeigten untereinander keine signifikanten Veränderungen. Zwischen den Metabolitenkonzentrationen von PCr, γ -ATP und m-ATP der MS-Gruppe mit MX und ohne MX konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 3.15 und Abbildung 3.12).

| | PCr/ γ -ATP (AMARES) | PCr/ γ -ATP (SLOOP) | [PCr] (mmol/kg) | [γ -ATP] (mmol/kg) | [m-ATP] (mmol/kg) |
|------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------|-------------------------------|----------------------|
| MS mit MX | 1,33 ± 0,24 | 1,48 ± 0,22 | 7,5 ± 2,5 | 5,0 ± 1,3 | 5,0 ± 1,2 |
| MS ohne MX | 1,41 ± 0,44 | 1,44 ± 0,40 | 7,6 ± 3,2 | 5,3 ± 1,7 | 5,3 ± 1,4 |

Tabelle 3.15: Auflistung der MRS-Daten nach Auswerteverfahren und Metabolitenkonzentrationen und Verhältnissen getrennt nach MS-Patienten mit und ohne Mitoxantron (MX)

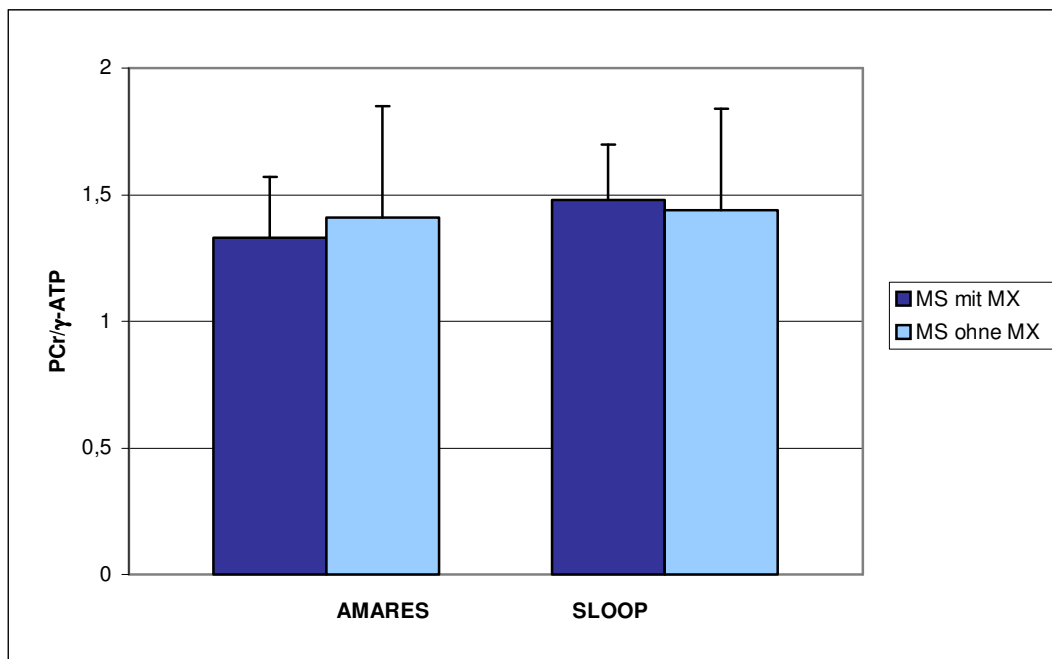


Abbildung 3.12: Visualisierung von PCr/γ-ATP mittels AMARES und SLOOP aus der Tabelle 3.15

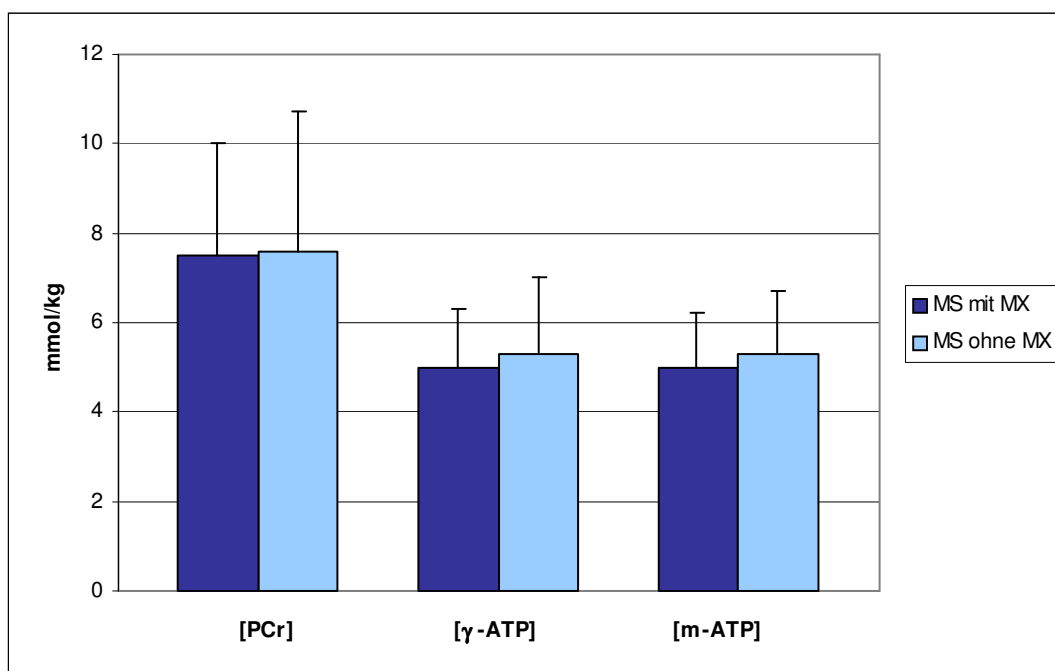


Abbildung 3.13: Visualisierung der Konzentrationen von PCr, γ-ATP und m-ATP aus der Tabelle 3.15

Es konnte eine Korrelation zwischen der PCr-Konzentration und der Höhe der kumulativen Gesamtdosis von Mitoxantron festgestellt werden ($r = 0,72$; $r^2 = 0,47$; $p = 0,003$) (Abbildung 3.14). Auch die LV EF korrelierte mit $r = 0,69$ ($r^2 = 0,36$) der

kumulativen Gesamtdosis mit einer signifikanten Wahrscheinlichkeit von $p = 0,020$ (Abbildung 3.15). Die Korrelation von PCr zu LV EF war $r = 0,49$ ($r^2 = 0,24$; $p = 0,060$).

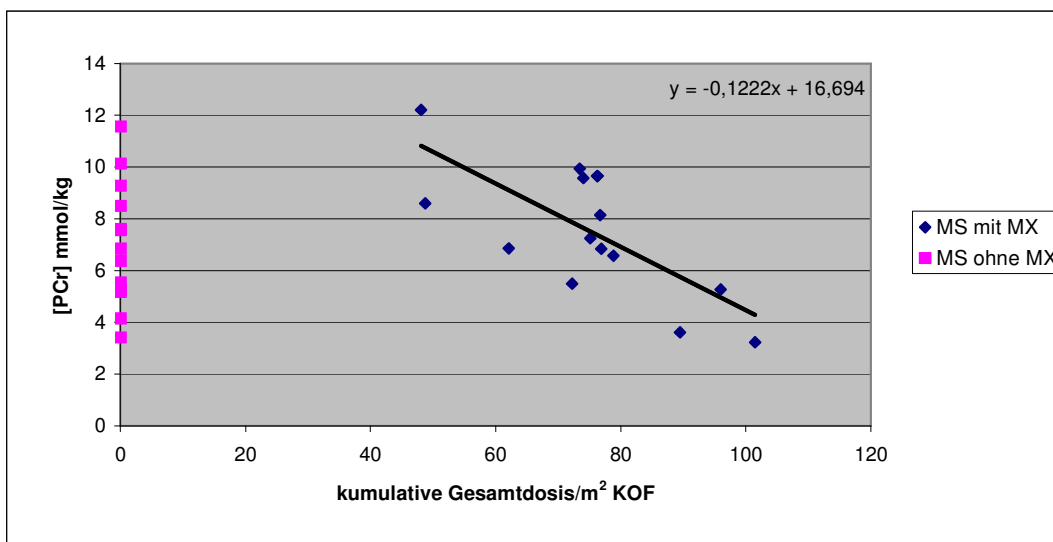


Abbildung 3.14: Darstellung von [PCr] in mmol/kg Nassgewicht in Abhängigkeit von der kumulativen Gesamtdosis pro m² KOF von Mitoxantron

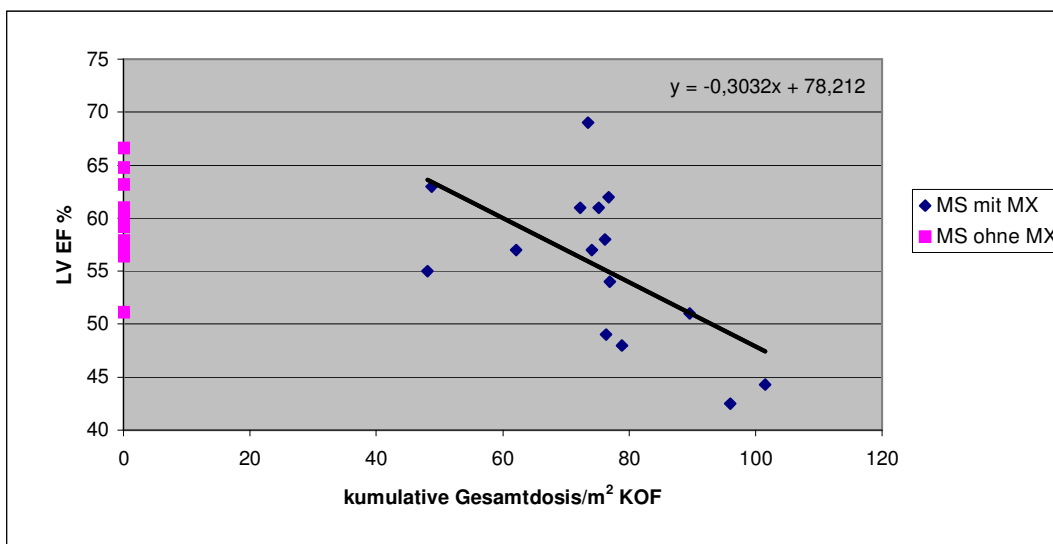


Abbildung 3.15: zeigt die Korrelation von LV EF in % und der jeweiligen kumulativen Gesamtdosis/m² KOF von Mitoxantron

Die Einteilung der MS-Patienten mit MX nach der durchschnittlichen kumulativen Gesamtdosis von 75 mg/m² KOF zeigt sowohl Tabelle 3.16 für die MRS als auch

Tabelle 3.17 für die MRI. Es zeigt sich in der MRS tendenziell höhere Messwerte für das PCr/ γ -ATP-Verhältnis und auch für die Absolutkonzentrationen von PCr und γ -ATP für die MS-Patienten mit einer kumulativen Gesamtdosis $\leq 75 \text{ mg/m}^2$ KOF von Mitoxantron. Die m-ATP-Konzentration ergab eine signifikante Erniedrigung der Werte der MS-Patienten mit einer kumulativen Gesamtdosis $> 75 \text{ mg/m}^2$ KOF.

| MRS | PCr/ γ -ATP (AMARES) | PCr/ γ -ATP (SLOOP) | [PCr] (mmol/kg) | [γ -ATP] (mmol/kg) | [m-ATP] (mmol/kg) |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------|-------------------------------|----------------------|
| MX $\leq 75 \text{ mg/m}^2$ KOF | 1,34 \pm 0,14 | 1,53 \pm 0,16 | 8,6 \pm 2,2 | 5,6 \pm 1,2 | 5,7 \pm 1,1 |
| MX $> 75 \text{ mg/m}^2$ KOF | 1,31 \pm 0,31 | 1,44 \pm 0,26 | 6,6 \pm 2,5 | 4,6 \pm 1,3 | 4,4 \pm 1,1* |

Tabelle 3.16: Darstellung der beiden Gruppen MX $\leq 75 \text{ mg/m}^2$ KOF und $> 75 \text{ mg/m}^2$ KOF für die MRS

Die MRI ergab für die Patienten mit einer kumulativen Gesamtdosis $> 75 \text{ mg/m}^2$ KOF signifikant ($p < 0,05$) veränderte Werte für die ESVI und die LV EF (Tabelle 3.17).

| MRI | LV MI (g/m ²) | LV EDVI (ml/m ²) | LV ESVI (ml/m ²) | HI (l/min) | LV EF (%) |
|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------|--------------|
| MX $\leq 75 \text{ mg/m}^2$ KOF | 67 \pm 7 | 55 \pm 4 | 22 \pm 5 | 2,4 \pm 0,4 | 60 \pm 5 |
| MX $> 75 \text{ mg/m}^2$ KOF | 68 \pm 7 | 59 \pm 7 | 29 \pm 6* | 2,2 \pm 0,4 | 51 \pm 7* |

Tabelle 3.17: Darstellung der beiden Gruppen MX $\leq 75 \text{ mg/m}^2$ KOF und $> 75 \text{ mg/m}^2$ KOF für die MRI

3.2.3 DM-Studie

Zielsetzung der Studie war die quantitative Messung der HEPs des Skelettmuskel- und Herzmuskelmetabolismus bei Patienten mit DM1 und PROMM/DM2 mit der SLOOP-Methode.

- Skelettmuskel

Bei allen Patienten konnte die ³¹P-Messung an der Wadenmuskulatur durchgeführt werden. Die ³¹P-Spektren konnten problemlos ausgewertet werden. Die Grenzwerte für PCr 23,1 mmol/kg, γ -ATP 4,5 mmol/kg, P_i 3,3 mmol/kg und PCr/ γ -ATP 2,85 wurden durch die voruntersuchten gesunden Probanden jeweils definiert anhand 2 SD des

Mittelwerts. In Abbildung 3.16 sind zwei repräsentative ^{31}P -Spektren, eines aus der Kontrollgruppe und eines aus der Patientengruppe, dargestellt. In den jeweils dazugehörigen ^1H -Bilder erkennt man auch den Unterschied der Morphologie der Muskulatur der beiden Untersuchungsgruppen.

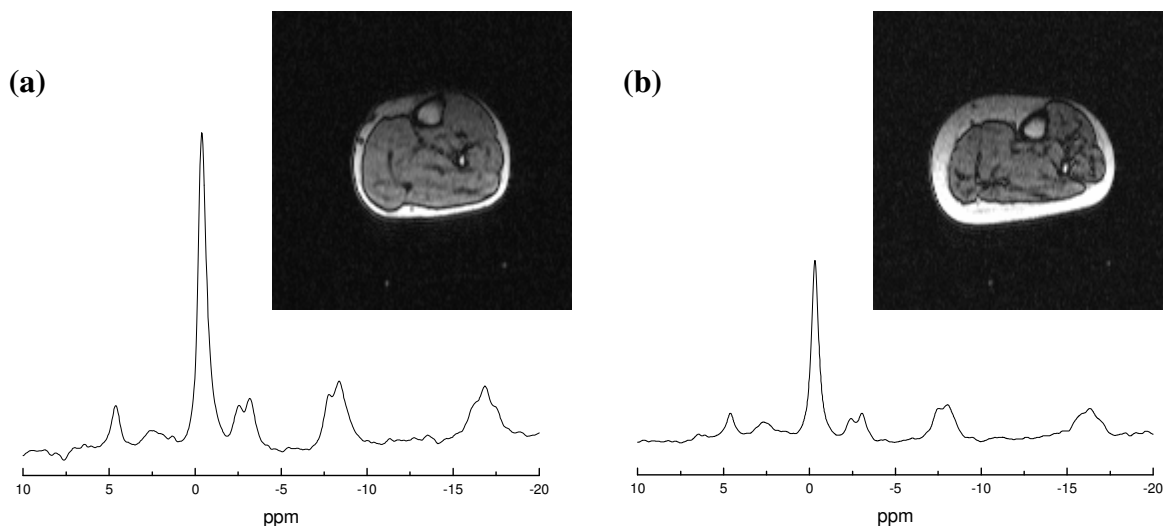


Abbildung 3.16: (a) ^{31}P -Spektrum mittels SLOOP aus der Wade eines 24 Jahre alten Probanden ($[\text{PCr}] = 29,8 \text{ mmol/kg}$); (b) ebenfalls ^{31}P -SLOOP-Spektrum aus der Wade eines Patienten mit PROMM ($[\text{PCr}] = 17,1 \text{ mmol/kg}$); modifiziert nach [125]

- Herzmuskel MRS/MRI

Die ^{31}P -Spektroskopiemessungen an den 11 PROMM/DM2 und 4 DM1 Patienten konnten ohne Probleme durchgeführt werden.

Als Kontrolle wurden alters- und geschlechtsgleiche gesunde Probanden (*Alter* 49 ± 13 $p = 0,91$; 10 Männer und 4 Frauen) aus Vorstudien herangezogen.

Die MRI-Untersuchung wurde mit den Werten einer gesunden Referenzgruppe, entnommen aus der Studie von Sandstede et al., verglichen [121].

3.2.3.1 DM1

In Tabelle 3.18 sind die Ergebnisse der DM1 Patientengruppe als Einzelfalldarstellung aufgelistet. Zwei der vier Patienten zeigen eine signifikante Erniedrigung der PCr und ATP-Konzentration im Skelettmuskel, wobei diese Patienten die längste Krankheitsdauer aufweisen. Ebenso kann bei diesen der niedrigste Muskelkraftgrad und der am schnellsten fortschreitende Krankheitsverlauf nachgewiesen werden. Die Korrelation zwischen PCr und der Krankheitsdauer ist signifikant ($r = 0,94$; $p = 0,049$). Zusätzlich hat ein Patient (*Patient 3*) neben dem reduzierten Skelettmuskelmetabolismus und der klinischen Symptomatik einen eingeschränkten Herzmuskelstoffwechsel mit erniedrigten PCr.

| | Probanden | Patient 1 | Patient 2 | Patient 3 | Patient 4 |
|------------------------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|
| Skelettmuskel MRS | | | | | |
| PCr [mmol/kg] | 29,9 ± 3,4 | 27,7 | 26,9 | 8,4* | 5,4* |
| ATP [mmol/kg] | 7,1 ± 0,9 | 7,1 | 6,2 | 2,2* | 2,1* |
| P _i [mmol/kg] | 5,7 ± 1,2 | 6,4 | 4,44 | 4,68 | 2,72 |
| PCr/ATP | 4,13 ± 0,64 | 3,91 | 4,38 | 3,81 | 2,86 |
| P _i /PCr | 0,19 ± 0,04 | 0,23 | 0,16 | 0,56 | 0,34 |
| Muskelvolumen [ml] | 1220 ± 106 | 1541 | 957 | 519 | 628 |
| Herz MRS | | | | | |
| PCr [mmol/kg] | 9,1 ± 1,7 | 8,9 | 9,7 | 5,5* | ** |
| ATP [mmol/kg] | 5,6 ± 1,2 | 5,1 | 5,7 | 5,3 | ** |
| PCr/ATP | | 1,71 | 1,75 | 1,03 | |
| MRI | | | | | |
| LV MI (g/m ²) | 71 ± 9 | 86 | 78 | 76 | |
| LV EDVI (ml/m ²) | 63 ± 10 | 67 | 70 | 70 | |
| LV ESVI (ml/m ²) | 21 ± 5 | 37 | 32 | 34 | |
| HI (l/min) | 2,8 ± 0,3 | 2,3 | 2,4 | 2,0 | |
| LV EF (%) | 68 ± 5 | 45 | 54 | 51 | |
| Klinik | | | | | |
| Krankheitsdauer [a] | - | 5 | 8 | 15 | 20 |
| Krankheitsverlauf | - | Stabil | Progressiv | Progressiv | Progressiv |
| Kraftgrad [MRC] | - | 5 | 4 | 3 | 3 |

Tabelle 3.18: Einzelfallbetrachtung DM1; * unter dem Mindestwert; ** ausgeschlossen aufgrund einer Aortenklappeninsuffizienz

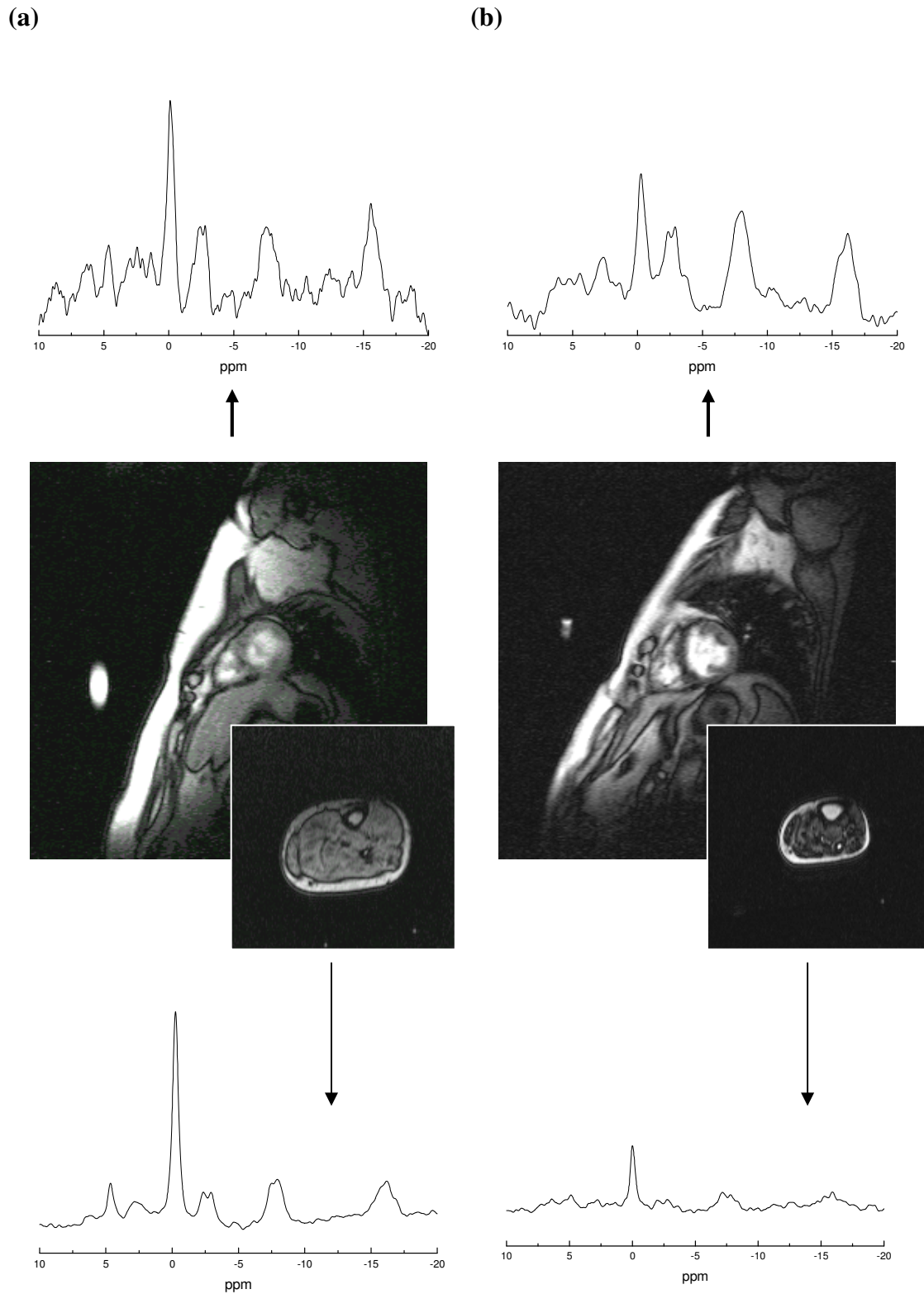


Abbildung 3.17: ^{31}P -SLOOP Spektren zweier DM1 Patient (a) mit langsamem Krankheitsverlauf, normalen HEPs im Myokard ($[\text{PCr}] = 8,9$; $[\gamma\text{-ATP}] = 5,1$) und Skelettmuskel ($[\text{PCr}] = 27,7$; $[\gamma\text{-ATP}] = 7,1$), und (b) mit progressivem Verlauf, pathologische HEPs im Herzmuskel ($[\text{PCr}] = 5,5$; $[\gamma\text{-ATP}] = 5,1$) und Wadenmuskel ($[\text{PCr}] = 8,4$; $[\gamma\text{-ATP}] = 2,2$); [] mmol/kg

3.2.3.2 PROMM/DM2

3.2.3.2.1 MRS Skelettmuskel

Die Tabelle 3.19 zeigt die Ergebniszusammenstellung der PCr-, γ -ATP-, m-ATP- und Pi-Konzentrationen sowie die Verhältniswerte von PCr/ γ -ATP für SLOOP und AMARES als auch von Pi/PCr der Patienten im Vergleich zu den Werten der gesunden Kontrollgruppe. In der gesamten Patientengruppe konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

In der Tabelle 3.20 sind die Ergebnisse, getrennt nach dem jeweiligen Krankheitsverlauf dargestellt. Dabei wurde der Krankheitsverlauf der Patienten durch die Qualitätskriterien als stabil und progressiv beschrieben und eingeteilt. Die Patienten mit einem stabilen Krankheitsverlauf hatten signifikant höhere Konzentrationen bei PCr, γ -ATP, m-ATP und Pi im Vergleich zu den Patienten mit progressivem Krankheitsverlauf ($[PCr]$ $p = 0,033$; $[\gamma ATP]$ $p = 0,033$; $[Pi]$ $p = 0,017$). Für die errechneten PCr/ γ -ATP Verhältnisse für SLOOP war für die Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf im Vergleich zu denen mit progressivem Verlauf ($p = 0,786$) kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Es konnte keine signifikante Erniedrigung zwischen langsamem und progressivem ($p = 0,571$) Krankheitsverlauf in Bezug auf das Pi/PCr Verhältnis ermittelt werden.

Die Verteilung entsprechend dem gemessenen Kraftgrad ist in Tabelle 3.21 dargestellt. So findet sich bei den Patienten ohne Schwäche in der Muskulatur eine signifikant ($p = 0,009$) höhere PCr- und ATP-Konzentration gegenüber der Gruppe mit Kraftgrad ≤ 4 . Für die berechneten PCr/ γ -ATP-Verhältnisse mit SLOOP und AMARES ist eine nicht signifikante Erniedrigung gemessen worden. Die Pi/PCr Verhältnisse zeigten eine Zunahme mit der Abnahme des Kraftgrads.

| Skelettmuskel | Kontrollgruppe | PROMM |
|--------------------------------|----------------|----------------|
| n | 10 | 11 |
| Alter | 26 ± 4 | 51 ± 10 |
| [PCr] mmol/kg | 29,9 ± 3,4 | 25,5 ± 6,6 |
| [γ-ATP] mmol/kg | 7,5 ± 1,6 | 6,0 ± 1,6 |
| [m-ATP] mmol/kg | 7,1 ± 0,95 | 5,8 ± 1,3 |
| PCr/γ-ATP SLOOP | 4,13 ± 0,64 | 4,24 ± 0,45 |
| PCr/γ-ATP AMARES | 4,79 ± 0,69 | 4,26 ± 0,43 |
| P_i/PCr SLOOP | 0,19 ± 0,04 | 0,22 ± 0,03 |
| [P_i] mmol/kg | 5,7 ± 1,2 | 5,5 ± 1,6 |
| Muskelvolumen (ml) | 1220,0 ± 106,4 | 1241,4 ± 346,4 |

Tabelle 3.19: Darstellung der ermittelten Ergebnisse der einzelnen Werte

| Skelettmuskel MRS | PROMM/DM2 | |
|--------------------------------|-------------|-------------|
| | stabil | progressiv |
| n | 6 | 5 |
| Alter | 45 ± 8 | 60 ± 5 |
| Krankheitsdauer | 10 ± 3 | 15 ± 2* |
| [PCr] mmol/kg | 30,2 ± 3,5 | 19,8 ± 4,7* |
| [γ-ATP] mmol/kg | 7,2 ± 1,0 | 4,7 ± 0,8* |
| [P_i] mmol/kg | 6,4 ± 0,6 | 4,5 ± 1,8 |
| PCr/γ-ATP | 4,23 ± 0,14 | 4,25 ± 0,77 |
| P_i/PCr | 0,21 ± 0,01 | 0,22 ± 0,05 |

Tabelle 3.20: Darstellung der Skelettmuskelwerte getrennt nach Krankheitsverlauf; * $p < 0,05$

| Skelettmuskel MRS | PROMM/DM2 | |
|--------------------------|------------------|---------------|
| Kraftgrad (KG) | KG > 4 | KG ≤ 4 |
| n | 5 | 6 |
| Alter | 42 ± 5 | 60 ± 5 |
| Krankheitsdauer | 9 ± 2 | 15 ± 2* |
| [PCr] mmol/kg | 30,6 ± 1,7 | 21,2 ± 5,4* |
| [ATP] mmol/kg | 7,2 ± 1,1 | 5,0 ± 1,1* |
| [Pi] mmol/kg | 6,4 ± 0,6 | 4,8 ± 1,8 |
| PCr/ATP | 4,25 ± 0,15 | 4,23 ± 0,62 |
| Pi/PCr | 0,21 ± 0,01 | 0,22 ± 0,04 |

Tabelle 3.21: Darstellung der Ergebnisse aufgetrennt nach dem Kraftgrad; * $p \leq 0,05$

3.2.3.2.2 MRS Herz

Als Kontrolle wurden alters- und geschlechtsgleiche gesunde Probanden (*Alter* 49 ± 13 $p=0,910$; 10 Männer und 4 Frauen) aus Vorstudien herangezogen. Beim Vergleich zum gesunden Probandenkollektiv ($9,9 \pm 2,6$ mmol/kg) ergaben sich signifikante Erniedrigungen für die PCr-Konzentration und ATP-Konzentration der PROMM-Gruppe (Tabelle 3.22). Die Werte der PCr/ATP-Verhältnisse von SLOOP und AMARES ergaben hingegen keine signifikanten Unterschiede.

Die aufgezeigten Werte in Tabelle und Tabelle zeigen eine tendenzielle Reduktion der Konzentrationen von PCr und ATP abhängig vom Krankheitsverlauf.

| Herz MRS | Kontrollgruppe | PROMM/DM2 |
|---|-----------------------|------------------|
| n | 14 | 11 |
| Alter | 49 ± 13 | 51 ± 10 |
| [PCr] mmol/kg | 9,9 ± 2,6 | 7,1 ± 2,9* |
| [γ-ATP] mmol/kg | 6,4 ± 2,6 | 4,5 ± 1,1* |
| [m-ATP] mmol/kg | 6,0 ± 2,5 | 4,7 ± 1,1 |
| PCr/γ-ATP SLOOP | 1,65 ± 0,40 | 1,59 ± 0,49 |
| PCr/γ-ATP AMARES | 1,49 ± 0,37 | 1,48 ± 0,45 |

Tabelle 3.22: Darstellung von Alter, Anzahl, Konzentrationen und PCr/ γ -ATP- Verhältnissen der verschiedenen Gruppen; * $p \leq 0,05$

| Herz MRS | PROMM/DM2 | |
|--------------------------|-------------|-------------|
| | stabil | progressiv |
| Krankheitsverlauf | | |
| n | 6 | 5 |
| Alter | 45 ± 8 | 60 ± 5 |
| Krankheitsdauer | 10 ± 3 | 15 ± 2 |
| [PCr] mmol/kg | 7,6 ± 3,3 | 6,5 ± 2,6 |
| [γ-ATP] mmol/kg | 5,1 ± 0,3 | 3,9 ± 1,4 |
| PCr/γ-ATP SLOOP | 1,50 ± 0,64 | 1,69 ± 0,26 |

Tabelle 3.23: Darstellung von Alter, Anzahl, Konzentrationen und PCr/γ-ATP- Verhältnissen getrennt nach Krankheitsverlauf

3.2.3.2.3 MRI Herz

Die MRI zeigte für PROMM/DM2 erniedrigte HI- und LV EF-Werte und erhöhte Werte für LV EDVI, LV ESVI und MI im Vergleich zur Kontrollgruppe (Tabelle 3.24:). Die Aufteilung von PROMM/DM2 nach Krankheitsverlauf und Kraftgrad zeigt sowohl eine signifikante Reduktion der LV EDVI und LV ESVI für Patienten mit einer Muskelkraftschwäche als auch für diejenigen mit einem raschen Krankheitsverlauf (Tabelle 3.25: und Tabelle 3.26). Der linksventrikuläre Myokardmassenindex (LV MI) ist bei den Patienten mit Schwäche der Muskeln signifikant erniedrigt (Tabelle 3.26). Alle übrigen Parameter zeigen keine signifikanten Unterschiede.

| Herz MRI | Kontrollgruppe [121] | PROMM/DM2 |
|-----------------------------------|----------------------|-------------|
| n | 18 | 11 |
| Alter | 58 ± 8 | 51 ± 10 |
| LV MI (g/m²) | 71 ± 11 | 74 ± 11 |
| LV EDVI (ml/m²) | 53 ± 10 | 58 ± 13 |
| LV ESVI (ml/m²) | 16 ± 5 | 23 ± 8 |
| HI (l/min) | 2,80 ± 0,30 | 2,45 ± 0,80 |
| LV EF (%) | 70 ± 6 | 61 ± 8 |

Tabelle 3.24: MRI Parameter getrennt nach Krankheitsverlauf

| MRI | PROMM/DM2 | |
|------------------------------|-----------|------------|
| Krankheitsverlauf | stabil | progressiv |
| n | 6 | 5 |
| Alter | 45 ± 8 | 60 ± 5 |
| LV MI (g/m ²) | 69 ± 11 | 81 ± 7 |
| LV EDVI (ml/m ²) | 51 ± 10 | 67 ± 11* |
| LV ESVI (ml/m ²) | 18 ± 3 | 28 ± 9* |
| HI (l/min) | 2,5 ± 1,1 | 2,4 ± 0,2 |
| LV EF (%) | 63 ± 8 | 58 ± 8 |

Tabelle 3.25: MRI Parameter getrennt nach Krankheitsverlauf; * $p < 0,05$

| MRI | PROMM/DM2 | |
|------------------------------|-----------|-----------|
| Kraftgrad (KG) | KG > 4 | KG ≤ 4 |
| n | 6 | 5 |
| Alter | 42 ± 5 | 60 ± 5 |
| LV MI (g/m ²) | 65 ± 6 | 82 ± 7* |
| LV EDVI (ml/m ²) | 49 ± 9 | 66 ± 10* |
| LV ESVI (ml/m ²) | 17 ± 2 | 27 ± 8* |
| HI (l/min) | 2,5 ± 1,2 | 2,4 ± 0,2 |
| LV EF (%) | 63 ± 8 | 59 ± 7 |

Tabelle 3.26: MRI Parameter unterteilt nach Kraftgrad ; * $p < 0,05$

Keiner der 11 Patienten hatte wesentliche Auffälligkeiten im EKG-Befund. Ein Patient hatte im EKG einen Rechtschenkelblock und zugleich in der MRS des Herzens eine PCr-Konzentration von 4,0 mmol/kg sowie eine ATP-Konzentration von 3,0 mmol/kg. Auch in der MR-Bildgebung konnte eine erniedrigte LV EF von 48 % nachgewiesen werden. Ein anderer hatte im EKG VES und keine Auffälligkeiten bei den Konzentrationen der HEPs, aber eine im MRI erniedrigte LV EF von 49 %.

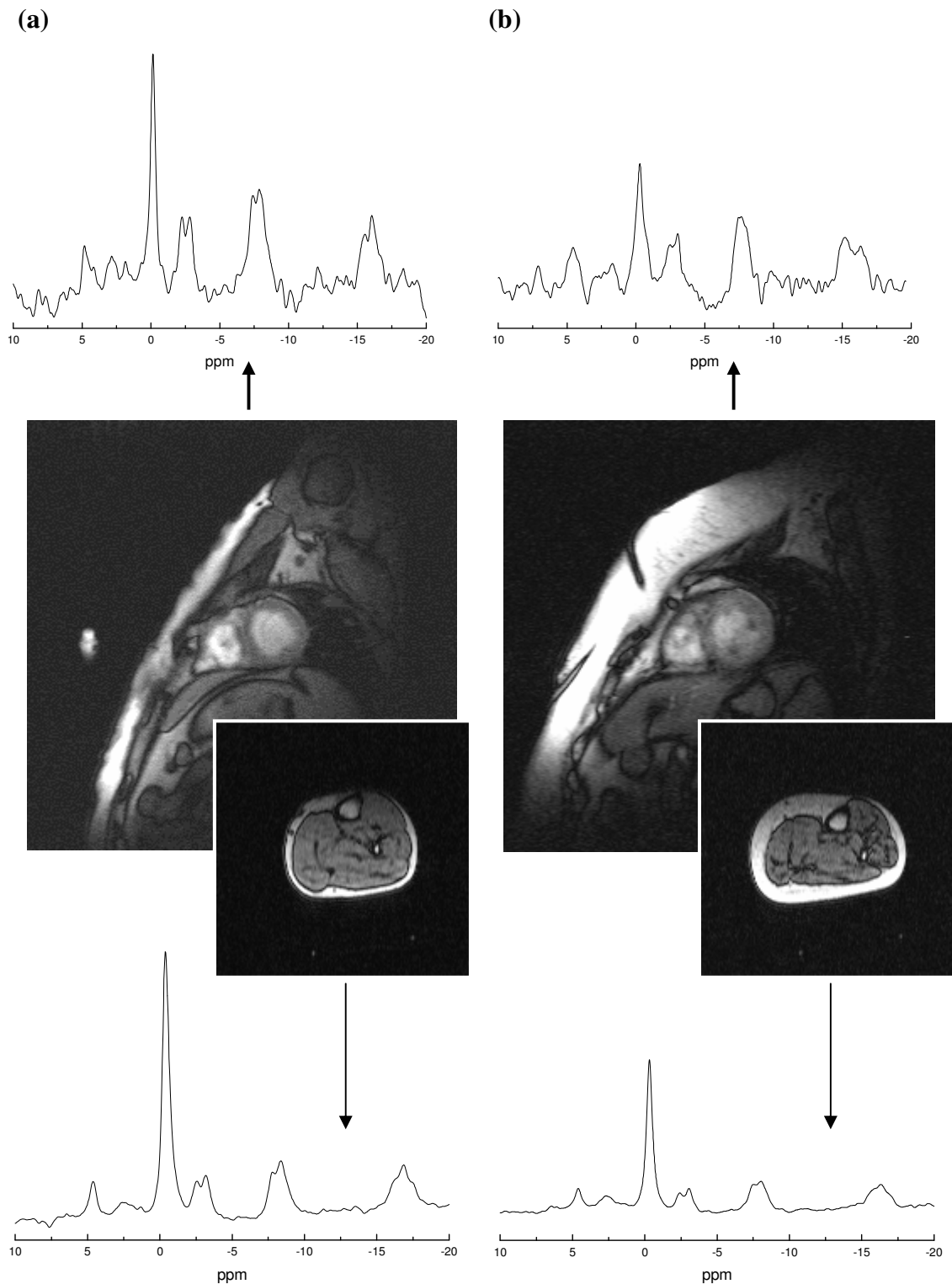


Abbildung 3.18: (a) 37-jähriger PROMM/DM2-Patient mit normalen $[\text{PCr}] = 7,6$ und $[\gamma\text{ATP}] = 4,9$ im Myokard und der Wade ($[\text{PCr}] = 29,9$; $[\gamma\text{ATP}] = 6,8$); (b) PROMM/DM2-Patient, 55 Jahre alt, mit krankhaft veränderten PCr-Konzentration im Herz- ($[\text{PCr}] = 4,0$; $[\gamma\text{ATP}] = 3,0$) und Skelettmuskel ($[\text{PCr}] = 17,1$; $[\gamma\text{ATP}] = 4,1$); [] in mmol/kg Nassgewicht;

4 Diskussion

4.1 Probandenstudien

4.1.1 Akquisitionsgewichtetes CSI

Der ^{31}P -Spektroskopie sind neben der Möglichkeit, den Metabolismus des menschlichen Muskelgewebes zu messen, zusätzlich auch verschiedene Vorteile wie z.B. ihre Nicht-Invasivität zu Eigen. Die herkömmlichen Untersuchungen am menschlichen Herzen waren auf die vorderen Abschnitte des Myokards beschränkt. Zwar konnten an Patienten mit globalen Herzerkrankungen wie DCM oder HHD bis dato Untersuchungen durchgeführt und Rückschlüsse auf den Energiestoffwechsel gezogen werden. An Patienten mit regionalen Herzerkrankungen wie Myokardinfarkt und koronarer Herzerkrankung waren sie hingegen nur eingeschränkt durchführbar. Denn die bisher eingesetzten Datenaufnahmesequenzen wie z.B. CSI erlaubten nur die Beurteilung regionaler Abschnitte wie Septum und Vorderwand des Herzen. Dies wird durch die stark abfallende Empfindlichkeit der Oberflächenspulen und die begrenzte Feldstärke der klinischen MR-Geräte auf 1,5 T verstärkt. Die Vitalitätsdiagnostik der KHK mittels ^{31}P -Spektroskopie verlangt aber auch nach der Möglichkeit, alle Herzwandbereiche gleich gut zu beurteilen. In der klinischen Anwendung wurde noch keine Methode zur Beurteilung aller Wandabschnitte vorgestellt.

Die in Abbildung 4.1 repräsentativ dargestellten Spektren aller vier Herzabschnitte einer Probandin zeigen die Unterschiede der ungewichteten CSI gegenüber der AW-CSI. Die Spektren kommen für jede Aufnahmetechnik exakt aus der gleichen Herzregion.

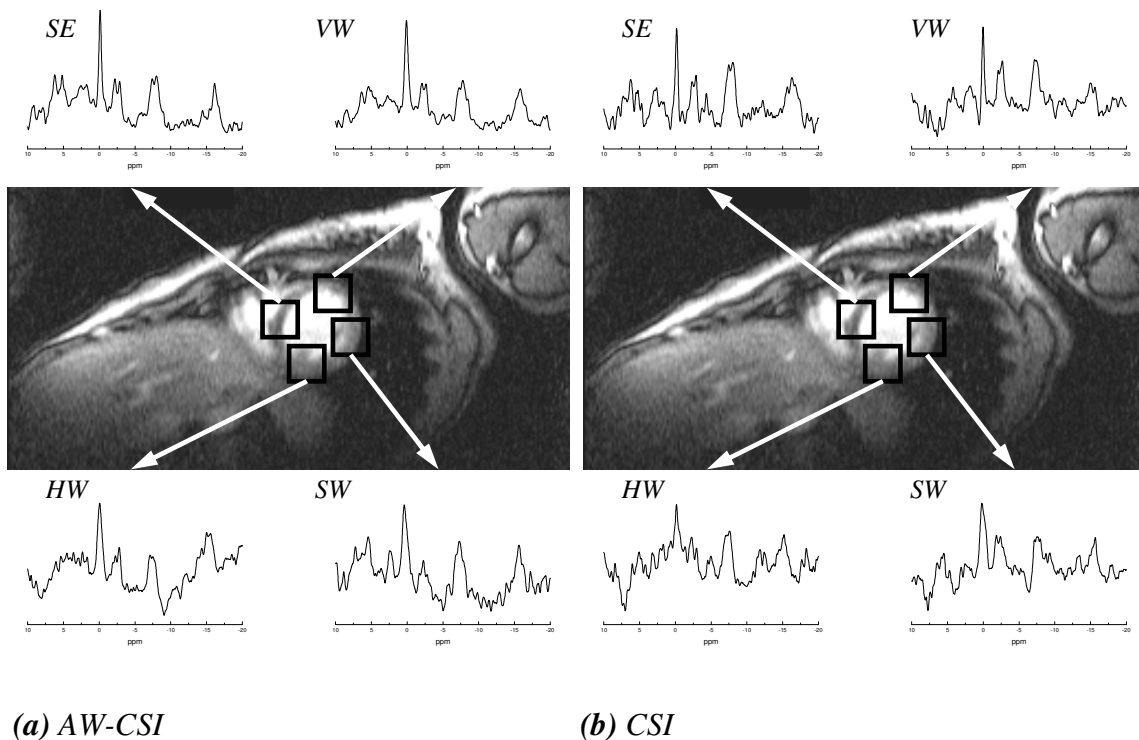


Abbildung 4.1: Die eingezeichneten Voxel zeigen die Herzregion (SE, VW, SW, HW) an, aus welchem die ^{31}P -Spektren kommen; (a) AW-CSI und (b) CSI; Auswertung jeweils mit AMARES

Die bisher verwendete CSI-Technik bietet gegenüber den Single-Voxel-Verfahren den Vorteil der nachträglichen Voxelpositionierung im Myokard. Nachteilig ist aber die deutliche Kontamination des interessierenden Voxels durch die benachbarten Voxel. Wird die SRF eines Voxels betrachtet, sieht man, dass sie nicht auf ein Voxel beschränkt ist, sondern auch Nachbarvoxel mit meist negativen Signalbeiträgen zum SRF beitragen. Die SRF kann durch eine Nachfilterung so angepasst werden, dass sie der Form des Voxel eher entspricht. Diese Nachbearbeitung der aufgenommenen Rohdaten hat aber den Nachteil der Reduzierung des SNR. Durch eine gewichtete Filterung schon bei der Datenaufnahme, wie es die akquisitionsgewichtete CSI bietet, wird das SNR nicht reduziert.

Die akquisitionsgewichtete CSI ändert durch die Wichtung der k-Raum-Punkte die SRF. Die Anwendung dieser Methode konnte kürzlich durch Pohmann und Kienlin an einem experimentellen MR-Gerät mit 2 T bei Probanden gezeigt werden [9]. Um die beiden MR-Sequenzen CSI und AW-CSI möglichst optimal vergleichen zu können, muss die Aufnahmezeit der Daten gleich lang zu sein. Dies konnte nur näherungsweise erreicht werden: 2048 Anregungen mittels CSI-Sequenz gegenüber 2033 Anregungen

mittels AW-CSI. Auch die SRF und die nominale Auflösung müssen für einen Vergleich der beiden Sequenztechniken im Voxel möglichst gut übereinstimmen.

Die Messungen mittels AW-CSI an allen 12 Probanden am klinischen 1,5 T MR-Gerät zeigten im Vergleich zum herkömmlichen CSI eine Steigerung der Signal-Rausch-Verhältnisse sowohl für PCr (15% - 52%) als auch für γ -ATP (38% - 62%) in allen Wandabschnitten des Myokards. Dabei konnte für das SNR von PCr und γ -ATP im Septum, der Vorderwand und der Hinterwand ein signifikanter Anstieg nachgewiesen werden. Da die gleichen Voxelgrößen und Auflösungen für die beiden Experimente verwendet wurden, kann der SNR-Anstieg nicht auf diese Weise erklärt werden. Der Vergleich der SRFs für beiden Aufnahmesequenzen zeigt, dass die äußeren Schwingungen der SRF des AW-CSI gegenüber der CSI deutlich geglättet sind und so weniger negative Kontamination zum Signal des ausgewählten Voxel beitragen. Wenn in den angrenzenden Voxel die gleichen Metaboliten vorkommen, zeigt sich eine Reduktion des Signals des jeweiligen Metaboliten im interessierenden Voxel. Somit steigen die SNRs der einzelnen Metaboliten durch die akquisitionsgewichtete Sequenz deutlich an.

Die mit der ungewichteten CSI Technik ermittelten PCr/ γ -ATP Verhältnisse im Septum von $1,36 \pm 0,50$ und der Vorderwand $1,57 \pm 0,39$ zeigten eine sehr gute Übereinstimmung mit den errechneten Werten früherer Messungen an Probanden [124, 126]. Die Metabolitenverhältnisse, die mittels der AW-CSI Methode erhalten wurden, waren im Vergleich zur CSI-Technik in allen vier Regionen des Myokards höher. Diese unterschiedlichen Verhältnisse der Metaboliten können durch den Beitrag negativer Kontamination bei CSI zum Signal erklärt werden. Die durch die AW-CSI reduzierten negativen Signalbeiträge der umliegenden Voxel vor allem der Brustwandmuskulatur tragen zu höheren Signalamplituden der PCr-Peaks bei und erhöhen somit das Verhältnis von PCr/ γ -ATP. Die in der Vorderwand erhöhten Werte für das PCr/ γ -ATP Verhältnis könnten durch die positive Kontamination erklärt werden. Immer noch relativ große Voxel und die recht enge Lage der vorderen Herzwand zur Brustmuskulatur führen somit zu den überschätzten PCr/ γ -ATP Verhältnissen der AW-CSI in der Vorderwand.

Die Übereinstimmung der errechneten Mittelwerte der PCr/ γ -ATP Verhältnisse für das Septum von $1,73 \pm 0,28$, die Seitenwand von $1,74 \pm 0,31$ und die Hinterwand von $1,76$

$\pm 0,38$ zeigt, dass die Aufnahme der ^{31}P -Spektren mit der AW-CSI Sequenz über alle Herzabschnitte sehr gut gelingt. Auch die in allen Wandbereichen des Myokards niedrigeren Standardabweichungen von PCr/ γ -ATP sind ein Maß für die Qualität der AW-CSI Technik bei gesunden Probanden.

Auch für die SLOOP-Auswertung wurde die AW-CSI-Technik verwendet, um so die Vorteile des akquisitionsgewichteten CSI in SLOOP zu überprüfen. Dabei wurde zum herkömmlichen SLOOP für die Berechnung der mit der AW-CSI-Technik aufgenommenen Daten ein anderes Rekonstruktionsverfahren verwendet. Der Unterschied liegt in der verschiedenen Wichtung der einzelnen gemessenen FIDs. Die erhaltenen Werte für die Absolutkonzentrationen von PCr, γ -ATP, β -ATP und m-ATP waren im Vergleich zur Verwendung der ungewichteten CSI-Sequenz höher z.B. PCr 10,6 mmol/kg vs. 9,6 mmol/kg. Dies könnte durch die weiter oben beschriebenen Effekte wie der reduzierten negativen Kontamination des Myokards durch die umliegenden Gewebe erklärt werden bzw. durch eine höhere positive Kontamination durch die Brustwand, da die geformten Voxel ein größeres Volumen als die herkömmlichen Voxel haben und schließlich durch die Segmentation über mehrere Herzschichten die Gefahr der positiven Kontamination höher werden kann. Die aber für die Metaboliten PCr, β -ATP und m-ATP erhöhten Standardabweichungen für die AW-CSI-Aufnahmetechnik zeigen eine etwas schlechtere Qualität der Auswertung der ^{31}P -Spektren an. Nur die Standardabweichung des γ -ATP hatte hingegen mit 1,8 im Vergleich zum CSI mit 2,0 einen niedrigeren Wert, der auf die bessere Auflösung des γ -ATP-Peaks zurückzuführen sein dürfte. Da SLOOP selbst eine Nachfilterung der aufgenommenen Daten vornimmt ist anscheinend eine weitere Vorfilterung der Daten direkt bei der Aufnahme für SLOOP nicht unbedingt vorteilhaft.

Die vorgestellte Anwendung der AW-CSI-Technik am klinischen MR-Tomographen zeigt, dass somit die hinteren Herzabschnitte beim Probanden gut beurteilbar sind, und sie auch für den Einsatz an Patienten mit Hinterwandinfarkten geeignet ist. Auch für die Anwendung bei größer ausgedehnten Infarkten oder auch septalen/vorderen Myokardinfarkten kann die Beurteilung aller Wandabschnitte neue Erkenntnisse für das Remodeling des linken Ventrikels bringen.

Der Einsatz der ^{31}P -MR-Spektroskopie in der Herzdiagnostik ist bisher hauptsächlich auf globale Herzerkrankungen beschränkt. Einen sehr großen Anteil nimmt aber auch

die koronare Herzerkrankung bzw. der Myokardinfarkt ein. Die genaue Diagnosestellung beim chronisch ischämischen Herzen und nach einem Myokardinfarkt bei der Differenzierung von vitalem oder nicht-vitalem Gewebe im infarzierten Areal und dem umliegenden Restmyokard wird aufgrund der heutzutage zur Verfügung stehenden Therapieformen entscheidend.

4.1.2 SLOOP am Skelettmuskel

Der bisherige Goldstandard zur Bestimmung der HEP-Metaboliten ist die invasive Muskelbiopsie. Diese Methode hat aber einige gravierende Nachteile: Probenfehler und zu schnelle Erniedrigung der HEP-Konzentrationen während der Aufbearbeitung des Probenmaterials. Dies führt zu einer Fehlschätzung der wahren HEP-Werte [108, 127]. Zur Beurteilung des Energiestoffwechsels spielt die genaue Bestimmung der HEPs, PCr und ATP, eine wichtige Rolle. In vielen Studien konnten die zahlreichen Einflüsse des Cr gezeigt werden: es begünstigt die Aufrechterhaltung der ATP-Synthese indem Cr zu PCr metabolisiert wird und dadurch die ATP-Äquivalente von den Mitochondrien ins Zytosol transportiert werden und die mitochondriale Oxidation gesteigert wird. Des weiteren bindet PCr mit seiner positiv geladenen Guanidingruppe und der negativen Phosphatgruppe an die membrangebundenen Kopfgruppen der Phospholipide und dadurch kommt es zu einer verstärkten Membranstabilität und zu einem geringeren Verlust zytoplasmatischer Enzyme [128].

Die ^{31}P -Spektroskopie bietet als nicht-invasive Methode eine hervorragende Möglichkeit in der Beurteilung des Skelettmuskelsstoffwechsels. Viele ^{31}P -Untersuchungen haben bisher große Aufschlüsse beim Verständnis des Metabolismus in der Muskelzelle gegeben. Dabei wird meistens ein Verhältniswert für die jeweiligen Metaboliten zueinander angegeben [104]. Zwar gibt es einige Veröffentlichungen, die eine quantitative ^{31}P -Messung der Konzentrationen von PCr und ATP basierend auf rechteckiger Voxelgröße von 25-70 cm, beschreiben [129]. Aber häufig wird mittels theoretischer Formeln aus der Biochemie auf die Konzentration des einzelnen Metaboliten zurückgerechnet, z.B. mit einer normalisierten angenommenen gleich bleibenden ATP-Konzentration von 8,2 mmol [109, 127]. Andere verwenden bei der Messung die Technik eines internen oder externen Standards. Die dabei verwendete Technik für die Gewinnung der spektroskopischen Daten ist unterschiedlich. So

kommen ISIS, DRESS oder aber auch CSI zum Einsatz. Die Nachteile dieser Methoden sind zum Einen die Kontamination der Metaboliten durch umliegendes Gewebe wie Knochen und Fett und zum anderen die Platzierung der Voxel im Gewebe schon vor der Aufnahme der Daten. Die SLOOP-Technik bietet hingegen entscheidende Vorteile bei der nicht-invasiven Gewinnung von Absolutkonzentrationen der HEPs. Diese liegen in der freien Anpassung der Voxel an die Organstrukturen und damit in der Reduzierung der Kontamination [10]. Dies wird vor allem durch die positiven Ergebnisse der SLOOP-Methode gegenüber herkömmlichen Verfahren am Herzmuskel beschrieben [85, 124, 130]. Die Anwendung von SLOOP an der Skelettmuskulatur ist bisher nicht beschrieben.

Die Konzentrationswerte von PCr und ATP stimmen mit den in der Literatur [108, 109, 127, 129] angegebenen Werte gut über ein (*Tabelle 4.1*). Dabei ist aber zu beachten, dass in den jeweiligen Studien eine geringe Anzahl von Probanden untersucht wurde. Außerdem ist durch die Variation der Aufnahmetechniken ISIS, DRESS und CSI, aber auch durch die Art der verwendeten Referenz - intern oder extern - eine vollständige Vergleichbarkeit nicht gegeben. Die durch die SLOOP-Auswertung erhaltenen PCr/ γ -ATP Verhältnisse stimmen mit denen gesunder Probanden anderer Studien überein. Auch die zusätzliche AMARES-Auswertung zeigte eine Übereinstimmung mit den Werten früherer Veröffentlichungen und unseren SLOOP-Ergebnissen [108, 109, 127, 129]. Die mittels SLOOP ermittelte P_i -Konzentration ist etwas höher als die gemessenen P_i -Werte in anderen Studien. Ein Grund hierfür könnte sein, dass es durch die schlechte Anfittung des schmalen P_i -Peaks im ^{31}P -Spektrum zu einer leichten Unterschätzung des Wertes kommt. Hingegen zeigt unsere gemessene P_i -Konzentration eine gute Übereinstimmung mit semiquantitativ ermittelten P_i -Werten von Lodi [109].

Es konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von SLOOP an einem anderen Organsystem, eben der Skelettmuskulatur, ähnlich positive Ergebnisse wie der Einsatz von SLOOP am Myokard [85, 130] erzielte. Zukünftig müssen sicher noch weitere Untersuchungen gemacht werden, vor allem im Hinblick auf die alters- und geschlechtsspezifischen Unterschiede im Metabolismus der Muskelzellen [131]. Auch eine Unterscheidung der verschiedenen Muskelfasertypen (*Typ-I und Typ-II*) ist zu berücksichtigen, da nachweislich so verschiedene Konzentrationswerte für die Metaboliten PCr und ATP nachgewiesen werden konnten [132]. Ebenso können pH-

Schwankungen einen Einfluss auf den Metabolismus haben und so die Werte der HEPs variieren [127].

Die Anwendung der SLOOP-Technik ist ein Fortschritt in der Beurteilung des Stoffwechsels in der Skelettmuskulatur. Durch eine weitere Unterteilung der Kompartimente, also Einteilung der verschiedenen Muskelgruppen z.B. in der Wade, müssen die nächsten Ziele sein. Hierfür müssen aber zur Abgrenzungen der einzelnen Muskelgruppen bessere ¹H-Bilder verwendet werden, da dies mit den bisher verwendeten Bildern durch die geringe Auflösung nur schwer möglich ist.

| | PCr | γ-ATP | PCr/ATP | P _i |
|-----------------------------------|------------|----------------------|-------------|----------------|
| Unsere Studie | 29,9 ± 3,4 | 7,1 ± 0,9 | 4,22 ± 0,22 | 5,7 ± 1,2 |
| Semiquantitative MRS | | | | |
| Lodi 99 [109] | 33,1 ± 0,6 | (8,2) ^{***} | 4,04* | 4,3 ± 0,3 |
| Roussel 00 [127] | 35,7 | (8,2) ^{***} | 4,35* | - |
| Quantitative MRS | | | | |
| Buchli 94 [133] | 22,5 ± 1,2 | 5,7 ± 0,4 | 3,86* | 2,9 ± 0,3 |
| Doyle 97 [129] | 26,9 ± 4,1 | 6,8 ± 1,8 | 3,96* | - |
| Muskelbiopsie | | | | |
| Harris 74 ^{**} [134] | 17,6 ± 1,8 | 5,6 ± 0,6 | 3,14* | - |
| Tamopolsky 99 ^{**} [108] | 18,1 ± 2,7 | 4,9 ± 0,4 | 3,69* | - |

Tabelle 4.1: *berechnet auf Grundlage der Absolutwerte von PCr und ATP aus den veröffentlichten Daten; **umgerechnete Werte (kg/Nassgewicht) aus den Originalwerten (kg/Trockengewicht) mit der Formel 3,3 ml/4,3g Nassgewicht

4.2 Patientenstudien

4.2.1 FAST

4.2.1.1 FAST – AVITAL vs. VITAL

Die unterschiedlichen Ursachen, die zu einem Myokardinfarkt führen, gehen immer mit einer verminderten oder sogar einer vollkommenen Unterbrechung des koronaren Blutflusses im betroffenen myokardialen Gewebe einher. Das damit verbundene verminderte O_2 -Angebot führt zu metabolischen Veränderungen im Energiestoffwechsel des Herzens. Dies zeigt sich schließlich in der Reduzierung der PCr-Konzentration, später auch der ATP-Konzentration, sowie durch einen Anstieg der anorganischen P_i -Konzentration. Die länger andauernde Störung des kardialen Energiestoffwechsels führt zu einem Verlust der zellulären Integrität und bei weiter anhaltender Störung des O_2 -Angebots letztlich sogar zu gewebestrukturellen Veränderungen der betroffenen Myokardabschnitte [62]. Wir konnten bei den Patienten mit irreversibler Schädigung des Herzens Reduzierungen im Energiestoffwechsel sowohl im infarzierten (*VW*) als auch im nicht-infarzierten (*SE*) Myokard nachweisen. Diese Erniedrigung der HEPs im irreversibel geschädigten myokardialen Gewebe zeigt Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus früheren experimentellen Arbeiten, die, basierend auf biochemischen Gewebebiopsien, nur geringe Konzentrationen der HEPs im Narbengewebe nachweisen konnten [7, 135]. Neubauer konnte durch tierexperimentelle Untersuchungen an Rattenherzen abhängig von der Größe der primären Infarzierung Konzentrationserniedrigungen der hochenergetischen Phosphate sowohl von PCr als auch des PCr/ATP-Verhältnisses im restlichen nicht-infarzierten Myokard 8 Wochen nach dem Infarkt ereignis nachweisen [7, 136]. Dabei fällt die PCr-Konzentration um 31%, das Gesamtkreatin um 35%, wohingegen der ATP-Spiegel unverändert bleibt. Für die Aktivität der Kreatinkinase (CK) –Reaktion konnte eine Reduzierung um 17% und für die mitochondriale Kreatinkinase Isoform ein Abfall um 44% nachgewiesen werden. Diese Veränderungen des kardialen Energiestoffwechsels können auch schon zu früheren Zeitpunkten - 3 Wochen nach einem subakuten Infarkt ereignis bei Hunden [137] und 1-12 Wochen bei Ratten [135] - beobachtet werden. Ingwall stellte fest, dass ein Anstieg des Isoenzym B und eine

Konzentrationsreduktion des Gesamtkreatins Marker für eine Hypertrophie sind. Der Abfall der totalen und der mitochondrialen CK ist für ein Pumpversagen kennzeichnend [138]. Diese Veränderungen im Stoffwechselprozess des CK-Systems im restlichen intakten Herzmuskel, charakteristisch für Hypertrophie und Pumpversagen, sind folglich kennzeichnend für das linksventrikuläre Remodeling [7]. Im experimentellen Nachweis konnte gezeigt werden, dass die energetische Reserve sogar im nicht-infarzierten Herzmuskel wesentlich beeinträchtigt ist [7]. In einer früheren klinischen Studie konnte zumindest eine tendenzielle Reduktion des PCr/ATP-Verhältnissen im septalen nicht-infarzierten Myokard bei Patienten mit Vorderwandinfarkt gezeigt werden [8]. Diese Veröffentlichung wies aber einige Limitationen wie sehr geringe und unterschiedliche Patientenzahlen mit ungepaarter differierender Infarktgröße auf. Bisher gibt es keine andere Veröffentlichung, die eine genaue Analyse des PCr/ATP-Verhältnis im nicht-infarzierten myokardialen Restgewebe am menschlichen Herzen untersucht. So führten wir eine kombinierte ^{31}P -MRS und MRI Studie an Patienten mit anterioren Infarkt basierend auf der regionalen kardialen Vitalität - avital gegen vital infarziertes Vorderwandmyokard - durch, die den Einfluss auch auf das nicht-infarzierte Restmyokard zeigen und Aufschlüsse auf das regionale energetische und funktionelle Remodeling geben soll. Die Patientengruppen wurden anhand der unterschiedlichen regionalen Wandbewegungen im MRI nach Revaskularisation gebildet, wobei eine wiedererlangte myokardiale Wandbewegung vitales Herzmuskelgewebe repräsentiert. Die Anzahl der infarzierten Segmente war in beiden Gruppen gleich, wobei die Segmente nicht die exakte Ausbreitung des Myokardinfarkts wieder spiegeln; bisher ist dies aber die bestmögliche Annahme.

Die ^{31}P -Daten ergaben eine signifikante Erniedrigung der PCr/ATP-Verhältnisse in der Patientengruppe mit avitalen Myokardinfarkt, während die vitale Patientengruppe im septalen Abschnitt annähernd PCr/ATP-Verhältnisse wie bei gesunden Probanden zeigte. Dies war zu einem Zeitpunkt, an dem alle Patienten, AVITAL und VITAL, im MRI eine funktionelle Dysfunktion der Vorderwand zeigten. Die PCr/ATP-Verhältnisse in der Vorderwand waren in beiden Gruppen gegenüber dem gesunden Probandenkollektiv signifikant erniedrigt, wobei aber PCr/ATP bei den Patienten mit avitalem Infarkt im Vergleich zur Patientengruppe mit vitalem Infarkt im infarzierten anterioren Bereich signifikant erniedrigt war. Dieser weit über das infarzierte

Myokardgebiet reichende, reduzierte Energiestoffwechsel der Patienten mit avitalen Infarkten kann durch die signifikante Erniedrigung des SNR-PCr dieser Patientengruppe gegenüber der Patientengruppe VITAL erklärt werden. Das SNR-ATP zeigt nur im irreversibel geschädigten anterioren Myokardabschnitt der Gruppe AVITAL eine signifikante Abnahme. In den übrigen Wandabschnitten konnten keine signifikanten Veränderungen des SNR-ATP festgestellt werden. Dieser Zusammenhang der Reduzierung von PCr und unverändertem ATP erhält Bestätigung in einer experimentelle Studie, in der ein Abfall von PCr um 31% und unveränderte ATP-Werte im intakten Myokard beschrieben werden [7]. In früheren Studien zeigten sich höhere Verhältniswerte für PCr/ATP bei allen Patienten im nicht-infarzierten Abschnitt [8], bedingt durch ein unterschiedliches Studiendesign. So sind in unserer Studie beide Patientengruppen gleich groß, 15 Patienten mit avitalen und 15 mit vitalen Infarkten (frühere Studie: 5 AVITAL, 10 VITAL). Auch die nun niedrigeren PCr/ATP-Verhältnisse in der Vorderwand der Gruppe VITAL dürften sich auf die unterschiedliche Anzahl der infarzierten Segmente zurückführen lassen. Die Werte für PCr/ATP der Probanden sind im Vergleich zu anderen veröffentlichten Daten niedriger. Dies mag an dem durchschnittlich höheren Alter unserer Probandengruppe liegen, da nachweislich mit höherem Alter PCr und auch ATP abnehmen [30].

Die Ergebnisse der globalen kardialen Funktionsparameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der Gruppe AVITAL und VITAL. Dies stimmt mit den Cine-MRI-Daten aus einer früheren Studie von Sandstede überein [77]. Als Parameter für die regionale myokardiale Wanddicke wurden Bilder des mittleren Myokards ausgewählt, da sie das gesamte linksventrikuläre Herz gut darstellen; außerdem sind weder bei Probanden noch bei Patienten hinsichtlich der verschiedenen myokardialen Wandsegmente Unterschiede zwischen anterioren und septalen Anteilen im Bezug auf die EDWT und die ESWT beschrieben [77]. Des Weiteren bietet diese Auswahl der Bilder eine gute Kompatibilität mit MRI und MRS der Herzabschnitte. Ein bekanntes Phänomen der Wanddickenbestimmung ist, dass die ESWT der vorderen und seitlichen Wand leicht erhöht sind, welches möglicherweise auf die unterschiedliche Blutversorgung zurückzuführen ist [139]. Unsere Ergebnisse für die infarzierten Areale der Patienten mit avitalem Gewebe ($EDWT\ 6,39 \pm 1,83\ mm$) und mit vitalem Gewebe ($EDWT\ 6,44 \pm 1,38\ mm$) zeigten Übereinstimmung mit früheren Werten von Sandstede

(EDWT $5,9 \pm 1,9$ mm vs. $6,6 \pm 2,0$ mm) [77]. Da die MRS-Daten in der enddiastolischen Phase des Herzschlags aufgenommen wurden, ist die EDWD zur Korrelation mit den MRS-Werten besonders gut geeignet. So konnten wir zeigen, dass die mit der ^{31}P -MRS gemessenen signifikanten Unterschiede nicht eine Folge einer unterschiedlichen Wanddicke bei Patienten mit avitalen bzw. vitalen Gewebe nach subakutem Herzinfarkt sind, sondern dass der veränderte Stoffwechsel davon unabhängig ist. Die EDWT-Werte für das nicht-infarzierte Restmyokard ergaben für die Patienten der Gruppe AVITAL tendenziell leicht niedrigere Werte als für die Gruppe VITAL. Die wiederum hatte Werte von $8,4 \pm 1,5$; dies entspricht in etwa denjenigen gesunder Probanden mit $8,9 \pm 1,2$ [77]. Der Vergleich der EDWT-Werte von infarziertem und nicht-infarziertem Myokard zeigt, wie bereits früher beschrieben, die dünneren Wandabschnitte im Infarktgebiet als im Restmyokard [140, 141]. Neue hochsensitive MRI-Techniken entdecken schon in der Frühphase nach Myokardinfarkten in den nicht betroffenen Abschnitten kontraktile Dysfunktionen abnehmend in der Entfernung vom Infarkt, wie kürzlich tierexperimentell an Mäusen gezeigt werden konnte. Zusätzlich besteht eine enge Beziehung zwischen den Herzregionen mit kontraktile Dysfunktion und den Abschnitten mit vermehrtem Enhancement. Folglich weist unsere Messung von Reduktionen der HEPs auf einen veränderten Stoffwechsel hin, die nicht als Folge einer kardialen Wandverdünnung gewertet werden kann.

4.2.1.2 FAST – Erst- und Folgeuntersuchung

Mit den Folgeuntersuchungen bei 10 Patienten sollten spätere Veränderungen des Stoffwechsels im Myokard nach Reperfusion untersucht werden. Die bisher einzige ^{31}P -MRS-Studie zu diesem Themenkomplex liegt von Kaili-Filho vor [74]. Er konnte zeigen, dass es keine signifikanten Unterschiede im Energiestoffwechsel der Patienten vor und nach zeitigen Revaskularisationsmaßnahmen gibt. Im Gegensatz dazu sind in unserer Studiengruppe die PCr/ATP-Verhältnisse der Patienten mit vitalem Myokard im infarzierten Gewebe nach Revaskularisierung tendenziell erhöht, im septalen, nicht-infarzierten Abschnitt hingegen signifikant erhöht. Auch das MRI zeigt einen signifikanten Anstieg der LV EF bei den Patienten mit vitalen Infarkten übereinstimmend mit anderen Studien [142]. Die anderen MRI-Parameter wie EDV und ESV zeigen hingegen keine signifikanten Veränderungen. Ein Grund hierfür könnte die

geringe Fallzahl an Patienten in unserer Studie sein. Die Folgeuntersuchung zeigt im Vergleich der Gruppen VITAL und AVITAL den bereits mit der frühen MRS-Untersuchung festgestellten, signifikanten Unterschied der Myokardabschnitte. So können mit der ^{31}P -MRS schon zu einem frühen Zeitpunkt vor der Revaskularisierung spätere morphologische und funktionelle Veränderungen vorhergesagt werden.

Sowohl in der Ausgangsuntersuchung als auch in der Folgeuntersuchung konnten mittels MRI keine pathologischen Kontraktionsstörungen in den nicht-infarzierten Myokardabschnitten aller Patienten nachgewiesen werden. Die MRS hingegen zeigte eine Erniedrigung des Energiestoffwechsels in der Patientengruppe AVITAL. Diese Feststellung wird durch experimentelle Daten, die ebenfalls eine Reduzierung im intakten Herzmuskel nachweisen konnten, bestätigt [7, 135, 137]. Nichtsdestoweniger stehen noch einige technische Aufgaben zu lösen an, um mögliche Verzerrungen der Ergebnisse durch Kontamination des angrenzenden Gewebes zu minimieren. Auch wurde kein k-space-Filter eingesetzt, um mögliche Kontaminationen der HEPs des Myokards aus umliegendem Gewebe, wie dem Brustmuskel - falsch erhöhte PCr-Werte - und der Leber - falsch erhöhte ATP-Spiegel - zu vermeiden. Die verwendete doppelt schräg angulierte 3D-CSI-Technik erlaubt eine befriedigende Ausrichtung der Voxel entlang der linksventrikulären Anatomie. Die SLOOP-Technik, die durch die optimale anatomische Anpassung der Voxel an das Myokard schon erfolgreich bei globalen Herzerkrankungen angewendet wird, könnte auch hier die Kontamination noch weiter verringern. Aber auch mit anderen technischen Verbesserungen wie der AW-CSI ist eine weitere Reduzierung der Kontamination möglich. In unserer Studie wurden nur die relativen PCr/ATP Verhältnisse erhoben und nicht exakte Analysen der HEP-Konzentrationen, wie es bereits mit SLOOP bei globalen Herzerkrankungen möglich ist. SLOOP könnte bei der Untersuchung des regionalen myokardialen Energiestoffwechsels zu einer genaueren Analyse der HEPs im Herzmuskel beitragen. Eine erste Anwendung von SLOOP zum Nachweis regionaler Stoffwechselunterschiede lieferte kürzlich v. Kienlin, wobei aber auch noch mit Fehlern dieser Methode bei der Anwendung in der Messung der quantitativen PCr- und ATP-Werte in unterschiedlichen Myokardregionen zu rechnen ist [143].

4.2.2 MS-Studie

4.2.2.1 MS-Patienten ohne MX

Die Multiple Sklerose ist eine Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems, bei der Läsionen mit Schädigung von Markscheiden und Axonen auftreten. Für die Immunpathogenese dieser Erkrankung spielen T- und B-Zellen eine wichtige Rolle. Potentielle Zielantigene im ZNS für die T-Zellen sind neben dem basischen Myelinprotein (*MBP*) und dem Proteolipidprotein (*PLP*) auch die Antigene S-100 Protein und das α -B-Crystallin. Die beiden Stressproteine kommen auch im Herzen von sich aus in hoher Konzentration vor bzw. werden durch verschiedene Stressereignisse induziert [99, 100]. Es könnten sich also auch im Herzen dieselben entzündlichen Prozesse wie im ZNS abspielen.

Die MS zieht auch Veränderungen des autonomen Nervensystems mit sich. Die damit verbundenen funktionellen Störungen des kardiovaskulären Systems sind bekannt [144]. Inwieweit die multiple Sklerose aber eine Herzerkrankung bedingt, ist bisher nicht bekannt. Es stehen zwar Datenerhebungen über den Zusammenhang zwischen multipler Sklerose und kardiovaskulären Erkrankungen zur Verfügung, diese sind aber zum Teil widersprüchlich. So konnte Koch-Henriksen in Dänemark zeigen, dass MS-Patienten im Vergleich zu einer altersentsprechenden gesunden Kontrollgruppe ein erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko haben [145]. Außerdem könnte durch die zunehmende Immobilität und Inaktivität der MS-Patienten eine Beeinträchtigung auf die Herzfunktion nicht ausgeschlossen werden. Auf der anderen Seite konnte bei Patienten mit MS, die älter als 65 Jahre sind, festgestellt werden, dass sie signifikant weniger häufig an Erkrankungen wie Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkten, Angina-Pectoris-Anfällen oder zerebrovaskulären Erkrankungen leiden [146]. Welcher Pathomechanismus nun definitiv für die kardiale Beteiligung bei MS eine Rolle spielt, ist bisher nicht vollständig geklärt. Die vorliegenden Ergebnisse bieten daher einen Beitrag zum Verständnis der pathologischen Mechanismen bei MS. Die Aussagekraft bei der Beurteilung von Stoffwechselforgängen im Herzmuskel wurde durch Ergebnisse der ^{31}P -Spektroskopie bei der Detektierung kardialer Erkrankungen unter Beweis gestellt [138]. Die ersten Ergebnisse von Absolutwerten der

Konzentrationen der HEP mittels SLOOP zeigten signifikante Veränderungen zwischen Patienten mit Herzerkrankungen und gesunden Probanden [85].

Die SLOOP-Auswertung ergab für die MS-Patienten im Vergleich zum gesunden Kollektiv eine signifikante Reduzierung der Konzentration für PCr. Da PCr ein sehr sensitiver Parameter für Veränderungen im Metabolismus des Herzens ist, deutet der Abfall der PCr-Konzentration auf eine Störung im Stoffwechsel bei 36% der Patienten hin. Der Abfall von PCr allein deutet schon auf einen veränderten Herzstoffwechsel hin. So konnte bei asymptomatischen Patienten mit einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie mittels der ^{31}P -MRS eine alleinige leichte Erniedrigung der PCr-Konzentration nachgewiesen werden [83]. Die γ -ATP, β -ATP und m-ATP Konzentrationen hingegen waren nicht signifikant erniedrigt. Eine Abnahme des ATP und des PCr tritt bei akuten infarzierenden Veränderungen, wie dem Myokardinfarkt, oder auch im Endstadium einer dilatativen Kardiomyopathie auf [147].

Das Metabolitenverhältnis von PCr/ γ -ATP nimmt nicht ab, deutet aber eine tendenzielle Erniedrigung im Vergleich zum gesunden Probandenkollektiv an. Dies wäre jedoch aufgrund der niedrigeren PCr-Konzentration zu erwarten. Ein Faktor ist sicher das schlechtere SNR von ATP. Zum anderen ist auch die ATP-Konzentration tendenziell etwas reduziert. Beides führt zu einem Anstieg der Standardabweichung der ATP-Konzentration und somit zu einer Erniedrigung der statistischen Signifikanz für das PCr/ γ -ATP-Verhältnis.

Die ausgewerteten MR-Bildgebungsdaten zeigten bei 4 von 15 Patienten eine reduzierte linksventrikuläre EF. Bei diesen konnte auch eine Abnahme der PCr-Konzentration festgestellt werden. Ein Patient hatte bei normalen funktionellen linksventrikulären Parametern eine erniedrigte PCr-Konzentration. Eine solche Konstellation von verändertem Metabolismus und unveränderten funktionellen Werten ist beschrieben [147]. So kommt dies bei grenzwertigen ischämischen Zuständen vor. Auch konnte bei Patienten mit isolierter diastolischer Herzinsuffizienz festgestellt werden, dass zwar der Herzstoffwechsel bei nur leichten Abweichungen der Funktionswerte einer diastolischen Dysfunktion verändert war, die Parameter wie LV EF und LV VI aber normal waren [148]. Ebenso wenig konnten in dieser Studie klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz, noch nicht einmal der leichtesten Form (*NYHA I*), festgestellt werden.

4.2.2.2 MS-Patienten mit MX

Für die Behandlung von MS stehen heute zahlreiche Medikamente zur Verfügung [88]. Schwere Verläufe der MS erfordern aber den Einsatz intensiver Therapieformen. Ein neues Medikament in der Therapie der MS ist das Immunsuppressivum Mitoxantron [89]. Es wurde erfolgreich in der Chemotherapie von Tumoren eingesetzt. Der limitierende Faktor der Mitoxantronbehandlung ist die Kardiotoxizität [89, 90]. Zwar ist die Dosis von Mitoxantron bei MS beschränkt auf 160 mg/m² und somit niedriger als die verabreichten Dosen in der Tumorthherapie [91], dennoch schwankt die individuelle Empfänglichkeit für eine Herzschiädigung stark.

In verschiedenen Studien mitoxantronähnlicher Abkömmlinge konnten dosisabhängige kardiotoxische Nebenwirkungen wie Herzinsuffizienz oder auch selten Herzinfarkt festgestellt werden. Dabei ist aber die kardiotoxische Wirkung von Mitoxantron geringer als bei den Zytostatika der Tumorthherapie. Direkte Schädigungen der Muskelzelle werden für die Kardiotoxizität verantwortlich gemacht. Die Pathomechanismen, die sich dabei in der Zelle abspielen, sind unterschiedlich. Durch Interkalation in der DNS kommt es zu DNS-Strangbrüchen und somit zu einer Hemmung der RNA-Polymerase. Andererseits entstehen durch den Abbau von Mitoxantron freie Radikale und Superoxidanionen. Die Interaktion von freien Radikalen und Superoxidanionen könnte direkt das Gewebe schädigen [149]. Es wird aber auch angenommen, dass eine direkte Interaktion von Anthrazyklinen wie Mitoxantron mit dem Protein Cardiolipin für die Kardiotoxizität verantwortlich sein könnte. Da Cardiolipin in der inneren mitochondrialen Membran vorkommt und an die mitochondriale Kreatinkinase gekoppelt ist, könnte somit ein direkter Einfluss auf den Stoffwechsel bestehen [150, 151]. So wurde in einigen Studien mittels ³¹P-MRS der Einfluss auf den Stoffwechsel und somit die Veränderung der HEP durch Anthracyclinderivate gezeigt [152, 153]. Um Veränderungen bei den bisher behandelten Mitoxantron-Patienten erkennen, werden mindestens halbjährliche echokardiographische Untersuchungen empfohlen. Aufgrund subklinischer Zeichen einer Herzschiädigung wie bei der HOCM bietet sich die MRS an [83], um die höchstmögliche kumulative Gesamtdosis/m² KOF von Mitoxantron bei MS-Patienten zu überprüfen.

In der vorliegenden Studie sollte der kardiotoxische Einfluss von Mitoxantron bei Patienten mit MS mittels MRI und MRS, aber auch im Vergleich zu den andersbehandelten MS-Patienten überprüft werden.

Die gemessenen Metabolitenverhältnissen zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikante Erniedrigung. Dies zeigt Übereinstimmung mit den experimentellen Studien, in denen sowohl bei den chronischen als auch bei den akut durch Anthrazyklinderivaten geschädigten Herzmodellen keine Veränderungen der PCr/ATP-Verhältnissen nachgewiesen werden konnten [154, 155]. Hingegen konnte in einer klinischen ^{31}P -Studie bei mit Anthrazyklin behandelten Kindern eine signifikante Erniedrigung des PCr/ATP-Verhältnisses im Vergleich zu gesunden Probanden festgestellt werden, aber keine Korrelation zu der kumulativen Gesamtdosis [156]. Hier wurden aber wesentlich höhere kumulative Gesamtdosen, durchschnittlich $270 \pm 137 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$, verabreicht und auch die Therapiedauer war länger. Auch konnten wir bei den Konzentrationen von PCr und ATP keine signifikanten Unterschiede feststellen. Die Korrelation zwischen PCr-Konzentration und der kumulativen Gesamtdosis von Mitoxantron zeigt aber eine enge Beziehung. So hatten die Patienten mit der höchsten kumulativen Gesamtdosis an Mitoxantron die niedrigsten PCr-Konzentrationen. Die zahlenmäßig größte Gruppe mit einer kumulativen Gesamtdosis zwischen $72\text{-}77 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ zeigt Homogenität in den PCr-Werten. Ebenso besteht ein Zusammenhang zwischen der LV EF und der kumulativen Gesamtdosis bei einer Korrelation von $r = 0,69$. Die MS-Patienten mit den niedrigsten LV EF Werten hatten die höchste Gesamtdosis bekommen. Die Ergebnisse zeigen, dass eine kumulative Gesamtdosis bis zur Höhe von $75 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ anscheinend keine bis leichte, im Normbereich der PCr-Konzentration liegende Veränderung des Herzstoffwechsels verursacht. Ab einem Punkt von mehr als $75 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ können die Auswirkungen von Mitoxantron in dieser Höhe zu Veränderungen im myokardialen Metabolismus führen. Dies spiegelt sich ebenso in den Ergebnissen der LV EF mittels MRI wieder. Denn auch hier sind die Grenzen der Mitoxantrongeabe im selben Bereich. Hier zeigte sich ebenso wie bei der LV ESVI eine signifikante Veränderung ab einer kumulativen Gesamtdosis von mehr als $75 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$. Die Studie von Ghalie, der drei große multizentrische bzw. retrospektive klinische Studien zur Mitoxantrontherapie bei MS hinsichtlich der Kardiotoxizität von Mitoxantron zusammen untersuchte, zeigte ähnliche Ergebnisse

[157], wobei der Parameter zur Erhebung die LV EF mittels Echokardiographie oder Radionuklid-angiographische Untersuchungen bestimmt wurde. Denn es konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten ab einer Gesamtdosis von mehr als 100 mg/m^2 KOF die Inzidenz, eine asymptotische LV EF von $< 50\%$ zu bekommen, bei 5% liegt; im Vergleich dazu ist diese bei MS-Patienten mit einer geringeren Gesamtdosis als 100 mg/m^2 KOF bei $1,8\%$. Es konnte eine deutliche Tendenz zu einer Korrelation zwischen der Inzidenz einer LV EF $< 50\%$ und der Höhe der kumulativen Gesamtdosis gefunden werden [157]. Das Auftreten einer Herzinsuffizienz betrug bei einer mittleren kumulativen Dosis von $60,5 \text{ mg/m}^2$ KOF $0,2\%$ der Fälle. So ist die Gabe von Mitoxantron bis zu einer gewissen Gesamtdosis trotz der potentiellen kardialen Veränderungen vertretbar, aber die Verabreichung höherer Dosen muss noch genauere und regelmäßige Überwachungen der MS-Patienten zur Folge haben. Interessant wäre die Untersuchung des Herzstoffwechsels bei Patienten vor, während und nach Mitoxantronbehandlung, denn die Ergebnisse aus der MS-Studie ohne MX zeigten, dass die MS selbst eventuell zu Veränderungen des kardialen Stoffwechsels führen kann. Also könnte angenommen werden, dass die immunsuppressiven und somit positiven Auswirkungen von Mitoxantron auch am Herzen stärker wiegen als die kardiotoxischen Nebenwirkungen.

4.2.3 DM-Studie

Zum Verständnis neuromuskulärer Erkrankungen spielt die Untersuchung des Skelettmuskelstoffwechsels eine große Rolle [104, 108]. Hierzu kann auf invasive Techniken wie die Muskelbiopsie oder auf nicht-invasive Untersuchungstechniken wie die ^{31}P -Spektroskopie zurückgegriffen werden. Hierbei gibt es zahlreiche verschiedene Möglichkeiten, mit Hilfe von unterschiedlichen Sequenzen den gewünschten Abschnitt zu analysieren. Standard-MRS-Techniken wie ISIS, CSI bieten aber nicht die Möglichkeit wie SLOOP, auch nach der Messung das Volumen auf einfache Art und Weise an die anatomischen Strukturen anzupassen, und auch größere Volumen zu akquirieren [10]. Darüber hinaus wird durch SLOOP die mögliche Kontamination aus umliegenden Geweben wie Fett und Knochen reduziert. Die Volumengröße kann unterschiedlich von minimal 5 ml bis maximal hin zu 1500 ml gewählt werden. Dies

ermöglicht die Analyse einzelner Muskelgruppen sowie die Verringerung der Kontamination der Gewebe untereinander. Ebenso lassen sich mit SLOOP die Absolutkonzentrationen der einzelnen Stoffwechselfparameter in mmol/kg berechnen; dies spielt eine entscheidende Rolle zum besseren Verständnis der patho/biochemischen Vorgänge bei neuromuskulären Erkrankungen: die alleinige Analyse der Verhältniswerte der HEPs spiegelt nicht die ganze Breite des Krankheitsprozesses wieder, da sowohl der PCr- als auch der ATP-Wert reduziert ist, wie die invasive Muskelbiopsie zeigte [108].

Auch die kardiale Beteiligung bei neuromuskulären Erkrankungen kann mit Hilfe der nicht-invasiven ^{31}P -Spektroskopie genauestens untersucht werden. Neben den herkömmlichen Techniken der relativen Bestimmung der HEPs ermöglicht sie mit Hilfe von SLOOP die Bestimmung der exakten Konzentrationen von PCr und ATP, wie bereits in mehreren Studien gezeigt [85, 124, 130].

4.2.3.1 DM1

Mit dieser erstmals durchgeführten kombinierten ^{31}P -Spektroskopie am Skelettmuskel bei Patienten mit DM1 konnten metabolische Veränderungen am Wadenmuskel und Myokard festgestellt werden.

Die Ergebnisse der von uns untersuchten kleinen Gruppe an Patienten mit DM1 anhand einer Einzelfallbetrachtung zeigten eine verringerte PCr-Konzentration, die signifikant sowohl mit der Krankheitsdauer als auch mit der Muskelschwäche korrelierte. Bei zwei der vier Patienten mit der jeweils längsten Krankheitsdauer, einem progressiven Krankheitsverlauf und dem schwächsten Muskelkraftgrad konnte eine signifikante Abnahme sowohl von PCr als auch von ATP nachgewiesen werden. Dies entspricht den Ergebnissen, die in einer größeren Patientengruppe mit der ^{31}P -Spektroskopie gewonnen wurden: durch sie konnte nachgewiesen werden, dass eine stärkere Krankheitsausprägung zu größeren Veränderungen der HEPs führt als körperliche Anstrengung [104].

Wie bei anderen neuromuskulären Erkrankungen kommt es auch bei Patienten mit DM1 zu einer Reduktion des Gesamt-Cr oder von PCr bzw. auch von beiden. Dies konnte Tarnopolsky in seiner Studie bei unterschiedlichen neuromuskulären Erkrankungen, wie muskulärer Dystrophie, kongenitalen, mitochondrialen und entzündlichen Myopathien, zeigen [108]. Des Weiteren wies er den Zusammenhang zwischen der Reduktion der

HEPs und dem Grad der Muskelschwäche bei Patienten mit DM1 mittels Muskelbiopsie nach [108]. Auch Barnes konnte mit seinen ³¹P-spektroskopischen Untersuchungen an der Wadenmuskulatur und den Mm. flexor digitorum von 31 Patienten mit DM1 diese Korrelation bestätigen [104].

Es gibt zwei Theorien, mit denen die Erniedrigung der Konzentrationen der HEPs erklärt werden könnten: zum einen durch eine Beeinträchtigung der mitochondrialen und glykogenolytischen Regulationsfunktion, der Insulinrezeptorfunktion und der Modulation der membranären Ionenkanälen bei DM1 [104]. Zum anderen kann eine Störung des Cr- und des PCr-Transports und/oder ein beschleunigter Abfluss aus dem Muskel verursachend sein [108]. Schließlich konnte Tarnopolsky durch invasive, fettkorrigierte Biopsieergebnisse die Möglichkeit ausschließen, dass die erniedrigten HEP-Signale aus dem Muskelfaserverlust resultieren [108].

Mit der ebenfalls durchgeführten ³¹P-MRS und MRI am Herzen sollte der Einfluss der Erkrankung auf Myokardstoffwechsel und -funktion nachgewiesen werden. Eine kardiale Beteiligung bei DM1 wird in bis zu 50% der Fälle beschrieben [158]. Sie zeigt, wie bei anderen Myopathien, z.B. Muskeldystrophie Duchenne, die Metabolismusveränderungen im Myokard. Zahlreiche Untersuchungen berichten über verschiedene morphologische Veränderungen wie Fetteinlagerungen, Reizleitungsstörungen und Stoffwechselalterationen bei neuromuskulären Erkrankungen am Herzmuskel [105, 159]. In der Einzelfallbetrachtung konnte gezeigt werden, dass die Veränderungen des Energiestoffwechsels nicht nur den Skelettmuskel, sondern auch das Myokard betreffen, und auch hier eine Korrelation bezüglich Krankheitsdauer, -verlauf und dem Grad der Muskelschwäche besteht. Dies zeigt ebenso eine erst kürzlich veröffentlichte Studie, die auch den Zusammenhang der CTG-Repeat-Expression mit der Schwere der Krankheit und dem Alter bzw. der Krankheitsdauer beschreibt; allerdings wurde die Aussage einer arrhythmischen kardialen Myopathie nur anhand eines Standard 12-Kanal-EKGs und 24h-EKGs getroffen [160]. Der exakte Zusammenhang zwischen Genexpression und Kardiomyopathie ist aber noch nicht geklärt, denn verschiedene Untersuchungen zeigen unterschiedliche Ergebnisse. So konnte in einer anderen Studie hingegen kein Zusammenhang zwischen CTG-Repeat-Expression und kardialer Befunde mittels herkömmlicher Herzdiagnostik gefunden werden [161]. Eine weitere Studie fand eine

inverse Korrelationen der Länge der pathogenen Trinukleotid-Repeat-Expansion und dem Ausbruch der kardialen Symptome [164].

4.2.3.2 PROMM/DM2

Eine kombinierte ^{31}P -Spektroskopie mittels SLOOP am Skelettmuskel und Myokard - die gleiche Methode wie bei den DM1-Patienten - wurde auch beim Krankheitsbild PROMM/DM2 durchgeführt.

In der Gesamtgruppe der PROMM/DM2 konnten wir keine signifikante Reduzierung der HEP im Vergleich zum gesunden Normalkollektiv finden, hingegen aber in den eingeteilten Untergruppen. Die PROMM/DM2-Patienten mit einer Muskelschwäche von MRC 4 oder weniger zeigten signifikante Veränderungen der Stoffwechselfparameter. Aber in der Gruppe mit progressivem Krankheitsverlauf konnten wir eine signifikante Reduktion von PCr und ATP feststellen. Dies zeigt zum einen in Übereinstimmung mit dem Muster der Muskelschwäche, dass bei Patienten mit DM1 die bevorzugte Lokalisation die distale Skelettmuskulatur, bei Patienten mit PROMM/DM2 die proximale Muskulatur ist. Zum anderen wird subklinisch schon eine Beteiligung der distalen Muskulatur bei PROMM/DM2 angezeigt, indem hier schon eine Reduzierung der Muskelkraft bei Schwerkranken vorliegt. Die Daten aus Studien anderer neuromuskulärer Erkrankungen, vor allem der DM1, zeigten Veränderungen der HEPs des Muskelstoffwechsels in Ruhe und einen veränderten Säure-Basen-Haushalt [162]. Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus der Studie von Tarnopolsky bei Patienten mit DM1 [108]. Dort konnte muskelbiotisch nachgewiesen werden, dass es zu einer Reduktion beider Metaboliten, PCr und ATP, in Korrelation zum Grad der Muskelschwäche kommt [108].

Bisher gibt es keine MRS-Untersuchungen des Herzens und keine vergleichenden Studien zu MRS und MRI des Herzmuskels bei Patienten mit PROMM/DM2. Bei früheren Untersuchungen der kardialen Muskelbeteiligung bei PROMM/DM2 und DM1 wurden Standardverfahren wie EKG und Echo angewandt [165, 163]. Die bisherigen Untersuchungen bei PROMM/DM2 wurden nur bei einzelnen Patienten vorgenommen [102]. Die mit SLOOP ermittelten Ergebnisse zeigten eine signifikante Konzentrationserniedrigung von PCr und ATP im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu berichtet Meola bei PROMM/DM2 über ein geringeres Ausmaß der kardialen Beteiligung hinsichtlich Reizleitungsstörungen und

Herzrhythmusstörungen als bei DM1, wobei nur Arrhythmien evaluiert wurden [163]. Hingegen gibt es auch Berichte über stärker ausgeprägte Kardiomyopathie bei PROMM/DM2 [102]. Die zusätzlich durchgeführte MRI ergab eine signifikante Erniedrigung der linksventrikulären EDVI im Vergleich zur Kontrollgruppe. In den nach Krankheitsverlauf getrennten Gruppen zeigte sich auch eine signifikante Reduktion der LV ESVI, die für einen Zusammenhang der metabolischen und funktionellen Veränderungen spricht.

Das Spektrum der kardialen Beteiligung bei PROMM/DM2 ist bislang unklar. So zeigen unsere ³¹P-MRS Daten eine quantitativ geringfügigere, aber breit gefächerte Beteiligung des Herzmuskels in PROMM/DM2 im Gegensatz zu DM1. Diese Feststellung gilt sogar bei klinisch-kardiologisch asymptomatischen PROMM/DM2-Patienten. Der Mangel an Nachweisen für die offenkundige Kardiomyopathie, einer allgemeinen kardialen Komplikation bei DM1, scheint sowohl durch unsere vorläufigen MRS-Ergebnisse als auch durch klinische Beobachtung von Patienten, die an Kardiomyopathie leiden, darauf hinzuweisen, dass es Unterschiede in der Art der kardialen Manifestation gibt.

Im Gegensatz zu DM1, bei der unterschiedliche Zusammenhänge der Länge der pathogenen Trinukleotid-Repeat-Expansion und kardialen Symptome gefunden wurden [160, 164], kann bei PROMM/DM2 die Schwere und das unterschiedliche Erscheinungsbild der Erkrankung nicht anhand der Anzahl der CTG-Wiederholungen vorhergesagt werden [113]. Die Unvorhersehbarkeit der Art der Manifestation der Krankheit und das fehlende Wissen über die kardialen Komplikationen bei PROMM/DM2 zeigen insbesondere die Notwendigkeit einer Möglichkeit der Erfassung schon im präklinischen Stadium, der Abklärung und Verlaufsbeobachtung bezüglich der Myokardbeteiligung bei diesem Krankheitsbild auf.

4.3 Limitationen und weitere nötige Entwicklungen

Den beschriebenen Vorzüge der MRS stehen noch folgende, zu beseitigende Limitationen gegenüber:

Zum einen bestehen trotz des Einsatzes von SLOOP Kontaminationen vor allem der Myokardspektren; hier müssen noch weitere Anstrengungen unternommen werden, um eine möglichst hohe räumliche Auflösung zu erlangen. Leistungsfähigere Oberflächenspulen mit besserem Signal-Rausch-Verhältnis könnten entscheidende Verbesserungen bringen. Somit könnte man auch dem Schritt in eine weitere Unterteilung des linksventrikulären Myokards näher kommen, um so eine Infarkt Diagnostik der inferior und lateral gelegenen Infarkte vornehmen zu können und weitere Erkenntnisse der Veränderungen des Metabolismus in allen Herzabschnitten nach einem Myokardinfarkt zu gewinnen. Darüber hinaus sollte eine Beurteilung des rechten Ventrikels in Zukunft möglich sein, um noch genauere Aufschlüsse bezüglich des Energiestoffwechsels globaler Herzerkrankungen zu erlangen.

Zum anderen muss eine weitere Verkürzung der Aufnahme- und Messzeit erreicht werden, um den klinischen Einsatz rationeller zu machen und insbesondere älteren Patienten die Untersuchung angenehmer zu gestalten.

Ein zusätzliches Ziel ist sicherlich die Verbesserung der Auswertungssoftware, die durch eine weitere Automatisierung der Arbeitsschritte und eine genauere automatische Erkennung anatomischer Strukturen eine intensive manuelle Nachbearbeitung unnötig macht. Ebenso muss es durch eine Anpassung von Software und Hardware zu einer wesentlich kürzeren Zeitspanne zwischen Datenakquisition und Erlangung der Ergebnisse kommen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit setzt sich mit dem Einsatz der ^{31}P -Spektroskopie zur Untersuchung des Herz- und Skelettmuskelstoffwechsels auseinander. Es sollten anhand von Probandenstudien eine neue Datenaufnahmetechnik etabliert, neue Anwendungsmöglichkeiten der SLOOP-Technik erarbeitet und daneben an Patientenstudien mit der MRS neue Aufschlüsse zum Verständnis möglicher Veränderungen des Energiestoffwechsel gewonnen werden.

Mit der Anwendung und Implementierung der akquisitionsgewichteten CSI am menschlichen Herzen konnten wir den Einsatz dieser neuen Methode zur ^{31}P -MR-Bildgebung am klinischen MR-Gerät etablieren. Die bisher nur an einem experimentellen 2 T MR-Gerät erhaltenen Ergebnisse mit der AW-CSI konnten wir bestätigen. Neben dem verbesserten Signal/Rausch-Verhältnis und der dadurch besseren örtlichen Auflösung ergeben sich neue Anwendungsmöglichkeiten der MRS. So steht mit der AW-CSI der Weg zur genaueren Beurteilung des regionalen Myokardstoffwechsels bei der am häufigsten vorkommenden Herzerkrankung, der KHK bzw. dem Myokardinfarkt, offen. Aber es ergibt sich auch ein Nutzen für die weitere Untersuchung der globalen Herzerkrankungen, bei denen auch regionale Unterschiede des Energiestoffwechsels nachgewiesen werden können. Auch in der Kombination von AW-CSI mit SLOOP konnten wir die Reproduzierbarkeit der errechneten Konzentrationen der HEPs zeigen.

Mit dem erstmaligen Einsatz von SLOOP am Skelettmuskel zur nicht-invasiven Quantifizierung des Energiestoffwechsels mit ^{31}P -MRS erarbeiteten wir neue Untersuchungsprotokolle und konnten sie erfolgreich bei Probanden anwenden. Dies ist die Voraussetzung, um neue Aufschlüsse über den Muskelstoffwechsel bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen oder aber auch über den Einfluss von Herzerkrankungen auf den Skelettmuskelstoffwechsel genauer in weiteren klinischen Messungen zu untersuchen. Auch kann die weitere Anwendung für das Verständnis der unterschiedlichen Stoffwechselmechanismen des Myokards und des Muskel dienlich sein. Ebenso ist nun der Weg zum Einsatz von SLOOP an weiteren Organen geebnet, um auch dort mit dieser nicht-invasiven Untersuchungsmethode die komplexen

Stoffwechselfvorgänge zu verstehen und schlussendlich mit einer einzigen Technik eine genaue Analyse über möglichst viele Organsysteme zu bekommen.

In den durchgeführten Patientenstudien konnten wir zum Einen mit der ^{31}P -MRs auf herkömmliche Weise durch Bestimmung des PCr/ATP Verhältnis den Einfluss und die Veränderungen im Energiestoffwechsel sowohl im infarzierten als auch im nicht-infarzierten Myokard bei Patienten mit vitalem und avitalem anterioren Infarkt untersuchen. So zeigen unsere Ergebnisse, dass der Zusammenhang zwischen dem veränderten Metabolismus im nicht-infarzierten angrenzenden Myokard und der Ausdehnung des geschädigten infarzierten Herzmuskels unabhängig von der Wanddicke ist. Der Stoffwechsel bei avitalen Infarkten im infarzierten und auch im umliegenden nicht-infarzierten myokardialen Gewebe ist im Vergleich zu gesunden Probanden und Patienten mit vitalem Vorderwandinfarkt identisch pathologisch erniedrigt. Außerdem zeigt unsere Kontrolluntersuchung bei diesen Patienten mit avitalem Infarkt nach Revaskularisierung keine Veränderungen - weder im infarzierten noch im entfernten nicht-infarzierten Myokardabschnitt - im Metabolismus. Dies lässt die MRS als eine mögliche Vorhersagemethode für den Einsatz von Revaskularisationsmaßnahmen erkennen.

Die klinische Anwendung von SLOOP mit der Möglichkeit der optimalen Voxelanpassung an die Myokardanatomie und der genauen, nicht-invasiven Bestimmung der Absolutkonzentrationen von PCr und ATP wurde bei Patienten mit MS eingesetzt. Die signifikant erniedrigten Ergebnisse der PCr-Konzentration bei der Betrachtung der MS-Patienten im Vergleich mit gesunden Probanden lassen eine kardiale Beteiligung bei diesen Patienten durch die Multiple Sklerose vermuten. Der Vergleich der MS-Patienten mit und ohne Mitoxantron zeigte eine Erniedrigung der HEPs bei den MS-Patienten mit MX-Therapie. In dieser Untersuchung konnte eine dosisabhängige Korrelation zwischen MX und PCr bzw. LV EF eruiert werden, so dass subklinisch bei diesen Patienten ein insgesamt höheres kardiovaskuläres Risiko zu vermuten ist.

Die weitere erfolgreiche Anwendung von SLOOP bei klinischen Studien wurde durch den erstmaligen kombinierten Einsatz bei den neuromuskulären Erkrankungen DM1 und PROMM/DM2 gezeigt. Die Untersuchung des kardialen Energiestoffwechsels erbrachte den Nachweis eines signifikanten Zusammenhangs zwischen

Krankheitsdauer, Krankheitsverlauf, Muskelschwäche und den HEPs sowohl bei den Patienten mit DM1 als auch bei denen mit PROMM/DM2. Mit diesen wichtigen zusätzlichen Informationen tragen die Ergebnisse unserer Studie entscheidend zum Verständnis der Pathogenese und Entwicklung kardialer und muskulärer Symptome der DM1 und PROMM/DM2 bei.

Obwohl auf diesem Gebiet künftig noch weitere Entwicklungen möglich und nötig sein werden, zeigt die vorliegende Arbeit zusammenfassend, dass sich die ^{31}P -MRS an Hand der hier vorgestellten klinisch-wissenschaftlichen Studien bewährt hat, um eine quantitative nicht-invasive Bestimmung des Myokard- und des Skelettmuskelstoffwechsels bei verschiedensten Fragestellungen vorzunehmen. Ebenso konnten durch die Anwendung von MRS-Techniken die Einsatzmöglichkeiten der ^{31}P -Spektroskopie zur regionalen Herzdiagnostik weiter ausgeweitet werden. Das sich bereits in der quantitativen Analyse der hochenergetischen Phosphormetaboliten PCr und ATP des Myokardstoffwechsels bewährte SLOOP-Verfahren wurde durch Modifikationen auch erfolgreich am Skelettmuskel eingesetzt und scheint ein sensitives Werkzeug zu sein. Somit ist der Weg frei für die MRS im Verbund mit der MRI am Herzen innerhalb eines einzigen Untersuchungsgangs einschließlich der Erhebung aller relevanten morphologischen, funktionellen und sogar metabolischen Parameter im Sinne einer One-Stop-Shop-Kardio-MR; darüber hinaus ist so auch gleichzeitig die metabolische Diagnostik anderer Organsysteme mit ein und demselben Verfahren in der klinischen Routine möglich. Mit zukünftigen 3 T MR-Geräten sind weitere Fortschritte zu erwarten und so wird die Bedeutung der ^{31}P -Spektroskopie in wissenschaftlichen Studien, aber auch in der Routinediagnostik bei retrospektiven, primären und prospektiven Fragestellungen von regionalen und globalen Herzerkrankungen noch weiter zunehmen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] **Association AH**, *2001 Heart and Stroke Statistical Update*, . 2000, American Heart Association: Dallas, Texas.
- [2] **Marwick TH**, *The viable myocardium: epidemiology, detection, and clinical implications*. Lancet, 1998. 351(9105): p. 815-9.
- [3] **Glasser SP**, *The time course of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 1997. 80(4): p. 506-7.
- [4] **Zhang J, Wilke N, Wang Y, Zhang Y, Wang C, Eijgelshoven MH, Cho YK, Murakami Y, Ugurbil K, Bache RJ, From AH**, *Functional and bioenergetic consequences of postinfarction left ventricular remodeling in a new porcine model. A MRI and 31 P-MRS study*. Circulation, 1996. 94(5): p. 1089-100.
- [5] **Cleland J**, *Guidelines for the diagnosis of haert filure*. European Heart Journal, 1995. 16: p. 741-751.
- [6] **Klever-Deichert G, Hinzpeter B, Hunsche E, Lauterbach KW**, [*Costs of coronary heart diseases over the remaining life time in coronary heart disease cases--an analysis of the current status of coronary heart disease cases in Germany from the social perspective*]. Z Kardiol, 1999. 88(12): p. 991-1000.
- [7] **Neubauer S, Horn M, Naumann A, Tian R, Hu K, Laser M, Friedrich J, Gaudron P, Schnackerz K, Ingwall JS, et al.**, *Impairment of energy metabolism in intact residual myocardium of rat hearts with chronic myocardial infarction*. J Clin Invest, 1995. 95(3): p. 1092-100.
- [8] **Beer M, Sandstede J, Landschütz W, Viehrig M, Harre K, Horn M, Meininger M, Pabst T, Kenn W, Haase A, von Kienlin M, Neubauer S, Hahn D**, *Altered energy metabolism after myocardial infarction assessed by 31P-MR-spectroscopy in humans*. Eur Radiol, 2000. 10(8): p. 1323-8.
- [9] **Pohmann R, von Kienlin M**, *Accurate phosphorus metabolite images of the human heart by 3D acquisition-weighted CSI*. Magn Reson Med, 2001. 45(5): p. 817-26.

- [10] **von Kienlin M, Mejia R**, *Spectral localization with optimal pointspread function*. J Magn Reson, 1991. 94: p. 268-287.
- [11] **Purcell E, Torrey H, Powel R**, *Resonance absorption by nuclear magnetic moments in solids*. Physics Reviews, 1946. 69: p. 37-38.
- [12] **Bloch F, Hansen W, Pacchard M**, *Nuclear induction*. Physics Review, 1946. 69: p. 127.
- [13] **Lauterbur PC**, *Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance*. 1973. Clin Orthop, 1989(244): p. 3-6.
- [14] **Böcker J**, *Spektroskopie: instrumentelle Analytik mit Atom- und Molekülspektrometrie*. 1997, Würzburg: Vogel Verlag.
- [15] **Köchli V, Marincek B**, *Wie funktioniert MRI?* 1994, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- [16] **Dössel O**, *Bildgebende Verfahren in der Medizin: von der Technik zur medizinischen Anwendung*. 2000, Berlin Heidelberg New York Barcelona Hongkong London Mailand Paris Singapur Tokio: Springer Verlag.
- [17] **Roth K**, *NMR-Tomographie und -Spektroskopie in der Medizin*. 1984, Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- [18] **Freeman R**, *A Handbook of Nuclear Magnetic Resonance 2nd Edition*. 1997, Singapore: Addison Wesley Longman.
- [19] **Brown JJ, Mirowitz SA, Sandstrom JC, Perman WH**, *MR spectroscopy of the heart*. AJR Am J Roentgenol, 1990. 155(1): p. 1-11.
- [20] **Kolem H, Sauter R, Friedrich M, Schneider M, Wicklow K**, *Nuclear Overhauser Enhancement and Proton Decoupling in Phosphorus Chemical Shift Imaging of the Heart*, in *Cardiovascular Applications of Magnetic Resonance*, G. Pohost, Editor. 1993, Futura Publishing, Company, Inc.: Mount Kisco, New York. p. 417-426.
- [21] **Bottomley PA, Hardy CJ**, *Proton Overhauser enhancements in human cardiac phosphorus NMR spectroscopy at 1.5 T*. Magn Reson Med, 1992. 24(2): p. 384-90.
- [22] **Bachert-Baumann P, Ermark F, Zabel HJ, Sauter R, Semmler W, Lorenz WJ**, *In vivo nuclear Overhauser effect in $^3\text{1P}$ -(^1H) double-resonance*

- experiments in a 1.5-T whole-body MR system.* Magn Reson Med, 1990. 15(1): p. 165-72.
- [23] **Henriksen O**, *MR spectroscopy in clinical research.* Acta Radiol, 1994. 35(2): p. 96-116.
- [24] **Bottomley PA, Atalar E, Weiss RG**, *Human cardiac high-energy phosphate metabolite concentrations by 1D-resolved NMR spectroscopy.* Magn Reson Med, 1996. 35(5): p. 664-70.
- [25] **Bottomley PA**, *MR spectroscopy of the human heart: the status and the challenges.* Radiology, 1994. 191(3): p. 593-612.
- [26] **Neubauer S**, *Clinical relevance of MR spectroscopy of the heart.* Z Kardiol, 2000. 89(Suppl 1): p. 74-7.
- [27] **Schaefer S**, *Clinical nuclear magnetic resonance spectroscopy: insight into metabolism.* Am J Cardiol, 1990. 66(14): p. 45F-50F.
- [28] **Beyerbacht HP, Vliegen HW, Lamb HJ, Doornbos J, de Roos A, van der Laarse A, van der Wall EE**, *Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the human heart: current status and clinical implications.* Eur Heart J, 1996. 17(8): p. 1158-66.
- [29] **Neubauer S, Krahe T, Schindler R, Horn M, Hillenbrand H, Entzeroth C, Mader H, Kromer EP, Riegger GA, Lackner K, et al.**, *³¹P magnetic resonance spectroscopy in dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. Altered cardiac high-energy phosphate metabolism in heart failure.* Circulation, 1992. 86(6): p. 1810-8.
- [30] **Okada M, Mitsunami K, Inubushi T, Kinoshita M**, *Influence of aging or left ventricular hypertrophy on the human heart: contents of phosphorus metabolites measured by ³¹P MRS.* Magn Reson Med, 1998. 39(5): p. 772-82.
- [31] **Neubauer S, Horn M, Pabst T, Godde M, Lubke D, Jilling B, Hahn D, Ertl G**, *Contributions of ³¹P-magnetic resonance spectroscopy to the understanding of dilated heart muscle disease.* Eur Heart J, 1995. 16 Suppl O: p. 115-8.
- [32] **Brown TR, Kincaid BM, Ugurbil K**, *NMR chemical shift imaging in three dimensions.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1982. 79(11): p. 3523-6.

- [33] **Hetherington HP, Luney DJ, Vaughan JT, Pan JW, Ponder SL, Tschendel O, Twieg DB, Pohost GM**, *3D 31P spectroscopic imaging of the human heart at 4.1 T*. Magn Reson Med, 1995. 33(3): p. 427-31.
- [34] **Beer M, Viehrig M, Seyfarth T, Sandstede J, Lipke C, Pabst T, Kenn W, Harre K, Horn M, Landschütz W, von Kienlin M, Neubauer S, Hahn D**, *Cardiac energy metabolism in heart valve diseases with 31P MR spectroscopy*. Radiologe, 2000. 40(2): p. 162-7.
- [35] **Pohmann R**, *Methoden der orts aufgelösten NMR-Spektroskopie*, Dissertation, Physik, Universität Würzburg, 1999
- [36] **Mareci TH, Brooker HR**, *Essential Considerations for Spectral Localization Using Indirect Gradient Encoding of Spatial Information*. J Magn Reson, 1991. 92(92): p. 229-246.
- [37] **Mareci TH, Brooker HR**, *High-Resolution Magnetic Resonance Spectra from a Sensitive Region Defined with Pulsed Field Gradients*. J Magn Reson, 1984. 57(57): p. 157-163.
- [38] **Maudsley AA, Matson GB, Hugg JW, Weiner MW**, *Reduced phase encoding in spectroscopic imaging*. Magn Reson Med, 1994. 31(6): p. 645-51.
- [39] **Köstler H, Beer M, Landschütz W, Buchner S, Sandstede J, Pabst T, Kenn W, Neubauer S, von Kienlin M, Hahn D**, *31P-MR spectroscopy of all regions of the human heart at 1.5 T with acquisition-weighted chemical shift imaging*. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr, 2001. 173(12): p. 1093-8.
- [40] **Vanhamme L, van den Boogaart A, Van Huffel S**, *Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge*. J Magn Reson, 1997. 129(1): p. 35-43.
- [41] **Bottomley PA, Hardy CJ, Roemer PB**, *Phosphate metabolite imaging and concentration measurements in human heart by nuclear magnetic resonance*. Magn Reson Med, 1990. 14(3): p. 425-34.
- [42] **Yabe T, Mitsunami K, Inubushi T, Kinoshita M**, *Quantitative measurements of cardiac phosphorus metabolites in coronary artery disease by 31P magnetic resonance spectroscopy*. Circulation, 1995. 92(1): p. 15-23.

- [43] **Hu X, Levin DN, Lauterbur PC, Spraggins T**, *SLIM: spectral localization by imaging*. Magn Reson Med, 1988. 8(3): p. 314-22.
- [44] **Löffler R, Sauter R, Kolem H, Haase A, von Kienlin M**, *Localized spectroscopy from anatomically matched compartments: improved sensitivity and localization for cardiac 31P MRS in humans*. J Magn Reson, 1998. 134(2): p. 287-99.
- [45] **Landschütz W, Meininger M, Beer M, Seyfarth T, Horn M, Pabst T, Haase A, Hahn D, Neubauer S, von Kienlin M**, *Concentration of human cardiac 31P-metabolites determined by SLOOP 31P-MRS*. MAGMA, 1998. 6(2-3): p. 155-6.
- [46] **Vandenborne K, Walter G, Ploutz-Snyder L, Staron R, Fry A, De Meirleir K, Dudley GA, Leigh JS**, *Energy-rich phosphates in slow and fast human skeletal muscle*. Am J Physiol, 1995. 268(4 Pt 1): p. C869-76.
- [47] **Spudich JA**, *How molecular motors work*. Nature, 1994. 372(6506): p. 515-8.
- [48] **Dos Santos P, Aliev MK, Diolez P, Duclos F, Besse P, Bonoron-Adele S, Sikk P, Canioni P, Saks VA**, *Metabolic control of contractile performance in isolated perfused rat heart. Analysis of experimental data by reaction:diffusion mathematical model*. J Mol Cell Cardiol, 2000. 32(9): p. 1703-34.
- [49] **Schnyder T, Rojo M, Furter R, Wallimann T**, *The structure of mitochondrial creatine kinase and its membrane binding properties*. Mol Cell Biochem, 1994. 133-134: p. 115-23.
- [50] **Bessman SP**, *The creatine phosphate energy shuttle--the molecular asymmetry of a "pool"*. Anal Biochem, 1987. 161(2): p. 519-23.
- [51] **Bessman SP, Geiger PJ**, *Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle*. Science, 1981. 211(4481): p. 448-52.
- [52] **Ellington WR**, *Evolution and physiological roles of phosphagen systems*. Annu Rev Physiol, 2001. 63: p. 289-325.
- [53] **Weiss RG, Bottomley PA, Hardy CJ, Gerstenblith G**, *Regional myocardial metabolism of high-energy phosphates during isometric exercise in patients with coronary artery disease*. N Engl J Med, 1990. 323(23): p. 1593-600.
- [54] **Conway MA, Allis J, Ouwerkerk R, Niioka T, Rajagopalan B, Radda GK**, *Detection of low phosphocreatine to ATP ratio in failing hypertrophied human*

- myocardium by 31P magnetic resonance spectroscopy. Lancet, 1991. 338(8773): p. 973-6.*
- [55] **Ingwall JS**, *Phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy of cardiac and skeletal muscles. Am J Physiol, 1982. 242(5): p. H729-44.*
- [56] **Meyer RA, Sweeney HL, Kushmerick MJ**, *A simple analysis of the "phosphocreatine shuttle". Am J Physiol, 1984. 246(5 Pt 1): p. C365-77.*
- [57] **Wan B, Doumen C, Duszynski J, Salama G, LaNoue K**, *The Influence of Cardiac Work on the Electrical Potential Gradient Across the Mitochondrial Inner Membrane, in Cardiovascular Applications of Magnetic Resonance, G. Pohost, Editor. 1993, Futura Publishing, Company, Inc.: Mount Kisko, New York. p. 247-260.*
- [58] **Conway MA, Bristow JD, Blackledge MJ, Rajagopalan B, Radda GK**, *Cardiac metabolism during exercise in healthy volunteers measured by 31P magnetic resonance spectroscopy. Br Heart J, 1991. 65(1): p. 25-30.*
- [59] **Neubauer S**, *Influence of left ventricular pressures and heart rate on myocardial high-energy phosphate metabolism. Basic Res Cardiol, 1998. 93(Suppl 1): p. 102-7.*
- [60] **Bengel FM, Schwaiger M**, *Nuclear medicine studies of the heart. Radiologe, 2000. 40(10): p. 897-903.*
- [61] **Jennings RB, Reimer KA**, *The cell biology of acute myocardial ischemia. Annu Rev Med, 1991. 42: p. 225-46.*
- [62] **Zhang J, Ugurbil K, From A, Bache R**, *Use of Magnetic Resonance Spectroscopy for In Vivo Evaluation of High-Energy Phosphate Metabolism in Normal and Abnormal Myocardium. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2000. 2(1): p. 23-32.*
- [63] **Bishop S**, *Pathophysiology of ischemic Heart Disease, in Cardiovascular Applications of Magnetic Resonance, G. Pohost, Editor. 1993, Futura Publishing, Company, Inc.: Mount Kisko, New York. p. 287-300.*
- [64] **Shulman R**, *Nuclear Magnetic Resonance Studies of Anoxia in Animal Hearts, in Cardiovascular Applications of Magnetic Resonance, G. Pohost, Editor. 1993, Futura Publishing, Company, Inc.: Mount Kisko, New York. p. 271-275.*

- [65] **Bache R, From A, Zhang J, Ugurbil K**, *31P Nuclear Magnetic Resonance Studies of Experimental Myocardial Ischemia*, in *Cardiovascular Applications of Magnetic Resonance*, G. Pohost, Editor. 1993, Futura Publishing, Company, Inc.: Mount Kisco, New York. p. 317-328.
- [66] **Pohost GM**, *Is 31P-NMR spectroscopic imaging a viable approach to assess myocardial viability?* *Circulation*, 1995. 92(1): p. 9-10.
- [67] **Ertl G, Gaudron P, Hu K**, *Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental and clinical studies*. *Basic Res Cardiol*, 1993. 88(Suppl 1): p. 125-37.
- [68] **Laser A, Ingwall JS, Tian R, Reis I, Hu K, Gaudron P, Ertl G, Neubauer S**, *Regional biochemical remodeling in non-infarcted tissue of rat heart post-myocardial infarction*. *J Mol Cell Cardiol*, 1996. 28(7): p. 1531-8.
- [69] **Bolli R**, *Myocardial 'stunning' in man*. *Circulation*, 1992. 86(6): p. 1671-91.
- [70] **Wijns W, Vatner SF, Camici PG**, *Hibernating myocardium*. *N Engl J Med*, 1998. 339(3): p. 173-81.
- [71] **Rahimtoola S**, *The hibernating myocardium*. *American Heart Journal*, 1989. 117: p. 211-220.
- [72] **Schipke JD, Birkenkamp-Demtroder K, Schwanke U**, *Myocardial hibernation: another view*. *Z Kardiol*, 2000. 89(4): p. 259-63.
- [73] **Heusch G, Schulz R**, *Myocardial hibernation: adaptation to ischaemia*. *Eur Heart J*, 1996. 17(6): p. 824-8.
- [74] **Kalil-Filho R, de Albuquerque CP, Weiss RG, Mocelim A, Bellotti G, Cerri G, Pileggi F**, *Normal high energy phosphate ratios in "stunned" human myocardium*. *J Am Coll Cardiol*, 1997. 30(5): p. 1228-32.
- [75] **Voller H, Nixdorff U, Flachskampf FA**, *Assessment of myocardial vitality with dobutamine echocardiography: current review*. *Z Kardiol*, 2000. 89(10): p. 921-31.
- [76] **Mruck S, Kuwert T**, *Myocardial scintigraphy*. *Z Kardiol*, 2000. 89(Suppl 1): p. 54-8.
- [77] **Sandstede J, Lipke C, Beer M, Harre K, Pabst T, Kenn W, Neubauer S, Hahn D**, *CINE-MRT for the study of the effects of regional left ventricular wall motion disorders on global heart function after a myocardial infarct and*

- revascularization*. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*, 1999. 171(6): p. 424-30.
- [78] **Sandstede J, Lipke C, Beer M, Harre K, Pabst T, Kenn W, Neubauer S, Hahn D**, *Analysis of first-pass and delayed contrast-enhancement patterns of dysfunctional myocardium on MR imaging: use in the prediction of myocardial viability*. *AJR Am J Roentgenol*, 2000. 174(6): p. 1737-40.
- [79] **Heintzen MP, Strauer BE**, *Peripheral arterial complications after heart catheterization*. *Herz*, 1998. 23(1): p. 4-20.
- [80] **Tebbe U**, *Mitteilungen der Arbeitsgemeinschaft leitender kardiologischer Krankenhausärzte*. *Z Kardiol*, 1999. 88: p. 695-698.
- [81] **Schwaiger M, Pirich C**, *Positron emission tomography*. *Z Kardiol*, 2000. 89(Suppl 1): p. 59-66.
- [82] **Neubauer S, Horn M, Cramer M, Harre K, Newell JB, Peters W, Pabst T, Ertl G, Hahn D, Ingwall JS, Kochsiek K**, *Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy*. *Circulation*, 1997. 96(7): p. 2190-6.
- [83] **Jung WI, Sieverding L, Breuer J, Hoess T, Widmaier S, Schmidt O, Bunse M, van Erckelens F, Apitz J, Lutz O, Dietze GJ**, *³¹P NMR spectroscopy detects metabolic abnormalities in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy*. *Circulation*, 1998. 97(25): p. 2536-42.
- [84] **Nascimben L, Ingwall JS, Pauletto P, Friedrich J, Gwathmey JK, Saks V, Pessina AC, Allen PD**, *Creatine kinase system in failing and nonfailing human myocardium*. *Circulation*, 1996. 94(8): p. 1894-901.
- [85] **Beer M, Landschütz W, Meininger M, Seyfarth T, Viehrig M, Sandstede J, Pabst T, Kenn W, Horn M, Harre K, von Kienlin M, Neubauer S, Hahn D**, *The quantification of energy-rich phosphates in healthy and damaged heart muscle by SLOOP ³¹P-MR spectroscopy. Spatial localization with optimal pointspread function*. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*, 1999. 171(1): p. 65-8.
- [86] **Zipp F, Sommer N, Rosener M, Dichgans J, Martin R**, *Multiple sclerosis. New therapeutic strategies in the experimental stage*. *Nervenarzt*, 1997. 68(2): p. 94-101.

- [87] **Gold R, Rieckmann R**, *Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose*. 2. Auflage ed. 2000, Bremen: UNI-MED Verlag AG.
- [88] **Rieckmann P, Toyka KV**, *Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. Austrian-German- Swiss Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group [MSTCG]*. *Eur Neurol*, 1999. 42(3): p. 121-7.
- [89] **Cursiefen S, Flachenecker P, Rieckmann P, Toyka KV**, *Mitoxantrone (Novantron) in therapy of severe multiple sclerosis. A retrospective study of 15 patients*. *Nervenarzt*, 1999. 70(8): p. 723-31.
- [90] **Stuart-Harris R, Pearson M, Smith IE, Olsen EG**, *Cardiotoxicity associated with mitoxantrone*. *Lancet*, 1984. 2(8396): p. 219-20.
- [91] **Alderton PM, Gross J, Green MD**, *Comparative study of doxorubicin, mitoxantrone, and epirubicin in combination with ICRF-187 (ADR-529) in a chronic cardiotoxicity animal model*. *Cancer Res*, 1992. 52(1): p. 194-201.
- [92] **Unverferth DV, Unverferth BJ, Balcerzak SP, Bashore TA, Neidhart JA**, *Cardiac evaluation of mitoxantrone*. *Cancer Treat Rep*, 1983. 67(4): p. 343-50.
- [93] **Koeller J, Eble M**, *Mitoxantrone: a novel anthracycline derivative*. *Clin Pharm*, 1988. 7(8): p. 574-81.
- [94] **Schell FC, Yap HY, Blumenschein G, Valdivieso M, Bodey G**, *Potential cardiotoxicity with mitoxantrone*. *Cancer Treat Rep*, 1982. 66(8): p. 1641-3.
- [95] **Drouin E**, *Electrophysiologic properties of the adult human sinus node*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1997. 8(3): p. 254-8.
- [96] **Giubilei F, Vitale A, Urani C, Frontoni M, Fiorini M, Millefiorini E, Fiorelli M, Santini M, Strano S**, *Cardiac autonomic dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis during a stable phase*. *Eur Neurol*, 1996. 36(4): p. 211-4.
- [97] **Ziaber J, Chmielewski H, Dryjanski T, Goch JH**, *Evaluation of myocardial muscle functional parameters in patients with multiple sclerosis*. *Acta Neurol Scand*, 1997. 95(6): p. 335-7.
- [98] **de Seze J, Stojkovic T, Gauvrit JY, Saint Michel T, Ayachi M, Pruvo JP, Vermersch P**, *Cardiac repolarization abnormalities in multiple sclerosis: spinal cord MRI correlates*. *Muscle Nerve*, 2000. 23(8): p. 1284-6.

- [99] **Parker TG, Marks A, Tsoporis JN**, *Induction of S100b in myocardium: an intrinsic inhibitor of cardiac hypertrophy*. Can J Appl Physiol, 1998. 23(4): p. 377-89.
- [100] **Lutsch G, Vetter R, Offhauss U, Wieske M, Grone HJ, Klemenz R, Schimke I, Stahl J, Benndorf R**, *Abundance and location of the small heat shock proteins HSP25 and alphaB-crystallin in rat and human heart*. Circulation, 1997. 96(10): p. 3466-76.
- [101] **Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, Pongratz D, Speich N, Reiners K, Schneider C, Moxley RT**, *Proximal myotonic myopathy. Clinical features of a multisystem disorder similar to myotonic dystrophy*. Arch Neurol, 1995. 52(1): p. 25-31.
- [102] **von zur Mühlen F, Klass C, Kreuzer H, Mall G, Giese A, Reimers CD**, *Cardiac involvement in proximal myotonic myopathy*. Heart, 1998. 79(6): p. 619-21.
- [103] **Held M, Schneider C, Fleischer K, Jany B**, *A patient with muscle pain after a journey to the tropics. Myocardial involvement in proximal myotonic myopathy*. Dtsch Med Wochenschr, 1998. 123(41): p. 1201-6.
- [104] **Barnes PR, Kemp GJ, Taylor DJ, Radda GK**, *Skeletal muscle metabolism in myotonic dystrophy. A 31P magnetic resonance spectroscopy study*. Brain, 1997. 120(Pt 10): p. 1699-711.
- [105] **Perloff JK**, *Herzeteiligung bei heredofamiliären neuromuskulären Erkrankungen*, in *Aktuelle Myologie*, D. Pongartz, C. Reimers, and M. Schmidt-Achert, Editors. 1992, Urban und Schwarzenberg: München, Wien, Baltimore.
- [106] **Crilley JG, Boehm EA, Rajagopalan B, Blamire AM, Styles P, Muntoni F, Hilton-Jones D, Clarke K**, *Magnetic resonance spectroscopy evidence of abnormal cardiac energetics in Xp21 muscular dystrophy*. J Am Coll Cardiol, 2000. 36(6): p. 1953-8.
- [107] **Hopkins JC, Bia BL, Crilley JG, Boehm EA, Sang AE, Tinsley JM, King LM, Radda GK, Davies KE, Clarke K**, *Muscular dystrophy: from gene to patient*. Magma, 2000. 11(1-2): p. 7-9.

- [108] **Tarnopolsky MA, Parise G**, *Direct measurement of high-energy phosphate compounds in patients with neuromuscular disease*. Muscle Nerve, 1999. 22(9): p. 1228-33.
- [109] **Lodi R, Kemp GJ, Muntoni F, Thompson CH, Rae C, Taylor J, Styles P, Taylor DJ**, *Reduced cytosolic acidification during exercise suggests defective glycolytic activity in skeletal muscle of patients with Becker muscular dystrophy. An in vivo 31P magnetic resonance spectroscopy study*. Brain, 1999. 122(Pt 1): p. 121-30.
- [110] **Vorgerd M, Schols L, Hardt C, Ristow M, Epplen JT, Zange J**, *Mitochondrial impairment of human muscle in Friedreich ataxia in vivo*. Neuromuscul Disord, 2000. 10(6): p. 430-5.
- [111] **Griffiths RD, Cady EB, Edwards RH, Wilkie DR**, *Muscle energy metabolism in Duchenne dystrophy studied by 31P-NMR: controlled trials show no effect of allopurinol or ribose*. Muscle Nerve, 1985. 8(9): p. 760-7.
- [112] **Ricker K**, *The expanding clinical and genetic spectrum of the myotonic dystrophies*. Acta Neurol Belg, 2000. 100(3): p. 151-5.
- [113] **Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL, Day JW, Ranum LP**, *Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9*. Science, 2001. 293(5531): p. 864-7.
- [114] **Meininger M, Landschütz W, Beer M, Seyfarth T, Horn M, Pabst T, Haase A, Hahn D, Neubauer S, von Kienlin M**, *Concentrations of human cardiac phosphorus metabolites determined by SLOOP 31P NMR spectroscopy*. Magn Reson Med, 1999. 41(4): p. 657-63.
- [115] **van den Boogaart A, van Hecke P, van Huffel S, Graveron-Demilly D, van Ormondt D, de Beer R**, *MRUI: A graphical user interface for accurate routine MRS data analysis*. In: Proc., ESMRMB, 13th Annual Meeting, 1996: p. 318.
- [116] **The MathWorks G**, *Matlab*, : Unterföhring, Deutschland.
- [117] **Research Systems IU**, *IDL*, .
- [118] **von Kienlin M**, *Empfindlichkeit und Ortsauflösung in der lokalisierten NMR-Spektroskopie*, Habilitation, Fakultät für Physik und Astronomie, Universität Würzburg, 1996

- [119] **Landschütz W**, *Quantitative 31P-SLOOP-NMR-Spektroskopie am menschlichen Herzen*, Dissertation, Fakultät für Physik und Astronomie, Universität Würzburg, 2002
- [120] **Beer M, Pabst T, Seyfarth T, Viehrig M, Sandstede J, Kenn W, Horn M, Bertsch G, Landschütz W, Meininger M, von Kienlin M, Neubauer S, Hahn D**. *Bestimmung der NOE-Korrekturfaktoren für die 31P-Spektroskopie des Herzens*. in *Proceedings of the 79th Deutscher Röntgenkongress*. 1998. Wiesbaden, Germany.
- [121] **Sandstede J, Lipke C, Beer M, Hofmann S, Pabst T, Kenn W, Neubauer S, Hahn D**, *Age- and gender-specific differences in left and right ventricular cardiac function and mass determined by cine magnetic resonance imaging*. *Eur Radiol*, 2000. 10(3): p. 438-42.
- [122] **Moxley RT, Meola G, Udd B, Ricker K**, *Report of the 84th ENMC workshop: PROMM (proximal myotonic myopathy) and other myotonic dystrophy-like syndromes: 2nd workshop. 13-15th October, 2000, Loosdrecht, The Netherlands*. *Neuromuscul Disord*, 2002. 12(3): p. 306-17.
- [123] **SPSS I**, *SPSS für Windows Release 6.1.3*, . 1995, SPSS Inc., 1989-1995.
- [124] **Beer M, Sandstede J, Weilbach F, Spindler M, Buchner S, Krug A, Köstler H, Pabst T, Kenn W, Landschutz W, von Kienlin M, Toyka KV, Ertl G, Gold R, Hahn D**, *Cardiac metabolism and function in patients with multiple sclerosis: a combined 31P-MR-spectroscopy and MRI study*. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*, 2001. 173(5): p. 399- 404.
- [125] **Beer M, Schneider C, Köstler H, Buchner S, Sandstede J, Toyka KV, Hahn D**, *Quantitative analysis of energy metabolism in human muscle using SLOOP 31P-MR-spectroscopy*. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*, 2002. 174(5): p. 573- 8.
- [126] **Beer M, Buchner S, Sandstede J, Viehrig M, Lipke C, Krug A, Köstler H, Pabst T, Kenn W, Landschütz W, von Kienlin M, Harre K, Neubauer S, Hahn D**, *31P-MR Spectroscopy for the evaluation of energy metabolism in intact residual myocardium after acute myocardial infarction in humans*. *MAGMA*, 2001. 13(2): p. 70-5.

- [127] **Roussel M, Bendahan D, Mattei JP, Le Fur Y, Cozzone PJ**, *31P magnetic resonance spectroscopy study of phosphocreatine recovery kinetics in skeletal muscle: the issue of intersubject variability*. *Biochim Biophys Acta*, 2000. 1457(1-2): p. 18-26.
- [128] **Persky AM, Brazeau GA**, *Clinical pharmacology of the dietary supplement creatine monohydrate*. *Pharmacol Rev*, 2001. 53(2): p. 161-76.
- [129] **Doyle VL, Payne GS, Collins DJ, Verrill MW, Leach MO**, *Quantification of phosphorus metabolites in human calf muscle and soft-tissue tumours from localized MR spectra acquired using surface coils*. *Phys Med Biol*, 1997. 42(4): p. 691-706.
- [130] **Beer M, Seyfarth T, Sandstede J, Landschütz W, Lipke C, Köstler H, von Kienlin M, Harre K, Hahn D, Neubauer S**, *Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with 31P-SLOOP magnetic resonance spectroscopy*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 40(7): p. 1267-74.
- [131] **Schunk K, Pitton M, Duber C, Kersjes W, Schadmand-Fischer S, Thelen M**, *Dynamic phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy of the quadriceps muscle: effects of age and sex on spectroscopic results*. *Invest Radiol*, 1999. 34(2): p. 116-25.
- [132] **Madhu B, Lagerwall K, Soussi B**, *Phosphorus metabolites in different muscles of the rat leg by 31P image-selected in vivo spectroscopy*. *NMR Biomed*, 1996. 9(8): p. 327-32.
- [133] **Buchli R, Meier D, Martin E, Boesiger P**, *Assessment of absolute metabolite concentrations in human tissue by 31P MRS in vivo. Part II: Muscle, liver, kidney*. *Magn Reson Med*, 1994. 32(4): p. 453-8.
- [134] **Harris RC, Hultman E, Nordesjo LO**, *Glycogen, glycolytic intermediates and high-energy phosphates determined in biopsy samples of musculus quadriceps femoris of man at rest. Methods and variance of values*. *Scand J Clin Lab Invest*, 1974. 33(2): p. 109-20.
- [135] **Sanbe A, Tanonaka K, Hanaoka Y, Katoh T, Takeo S**, *Regional energy metabolism of failing hearts following myocardial infarction*. *J Mol Cell Cardiol*, 1993. 25(9): p. 995-1013.

- [136] **von Kienlin M, Rosch C, Le Fur Y, Behr W, Roder F, Haase A, Horn M, Illing B, Hu K, Ertl G, Neubauer S**, *Three-dimensional 31P magnetic resonance spectroscopic imaging of regional high-energy phosphate metabolism in injured rat heart*. Magn Reson Med, 1998. 39(5): p. 731-41.
- [137] **Sharkey SW, Murakami MM, Smith SA, Apple FS**, *Canine myocardial creatine kinase isoenzymes after chronic coronary artery occlusion*. Circulation, 1991. 84(1): p. 333-40.
- [138] **Ingwall JS, Kramer MF, Fifer MA, Lorell BH, Shemin R, Grossman W, Allen PD**, *The creatine kinase system in normal and diseased human myocardium*. N Engl J Med, 1985. 313(17): p. 1050-4.
- [139] **Holman ER, Buller VG, de Roos A, van der Geest RJ, Baur LH, van der Laarse A, Bruschke AV, Reiber JH, van der Wall EE**, *Detection and quantification of dysfunctional myocardium by magnetic resonance imaging. A new three-dimensional method for quantitative wall-thickening analysis*. Circulation, 1997. 95(4): p. 924-31.
- [140] **Cwajg JM, Cwajg E, Nagueh SF, He ZX, Qureshi U, Olmos LI, Quinones MA, Verani MS, Winters WL, Zoghbi WA**, *End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to rest-redistribution T1-201 tomography and dobutamine stress echocardiography*. J Am Coll Cardiol, 2000. 35(5): p. 1152-61.
- [141] **Baer FM, Theissen P, Schneider CA, Voth E, Sechtem U, Schicha H, Erdmann E**, *Dobutamine magnetic resonance imaging predicts contractile recovery of chronically dysfunctional myocardium after successful revascularization*. J Am Coll Cardiol, 1998. 31(5): p. 1040-8.
- [142] **Sandstede J, Bertsch G, Beer M, Kenn W, Werner E, Pabst T, Lipke C, Kretschmer S, Neubauer S, Hahn D**, *Detection of myocardial viability by low-dose dobutamine Cine MR imaging*. Magn Reson Imaging, 1999. 17(10): p. 1437-43.
- [143] **von Kienlin M, Beer M, Greiser A, Hahn D, Harre K, Köstler H, Landschütz W, Pabst T, Sandstede J, Neubauer S**, *Advances in human cardiac 31P-MR spectroscopy: SLOOP and clinical applications*. J Magn Reson Imaging, 2001. 13(4): p. 521-7.

- [144] **Drouin E, Nataf S, Lande G, Louboutin JP**, *Abnormalities of cardiac repolarization in multiple sclerosis: relationship with a model of allergic encephalomyelitis in rat*. Muscle Nerve, 1998. 21(7): p. 940-2.
- [145] **Koch-Henriksen N, Bronnum-Hansen H, Stenager E**, *Underlying cause of death in Danish patients with multiple sclerosis: results from the Danish Multiple Sclerosis Registry*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998. 65(1): p. 56-9.
- [146] **Fleming ST, Blake RL, Jr.**, *Patterns of comorbidity in elderly patients with multiple sclerosis*. J Clin Epidemiol, 1994. 47(10): p. 1127-32.
- [147] **Neubauer S**, *High-energy phosphate metabolism in normal, hypertrophied and failing human myocardium*. Heart Failure Reviews, 1999. 4: p. 269-280.
- [148] **Lamb HJ, Beyerbacht HP, van der Laarse A, Stoel BC, Doornbos J, van der Wall EE, de Roos A**, *Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardial metabolism*. Circulation, 1999. 99(17): p. 2261-7.
- [149] **Herman EH, Zhang J, Hasinoff BB, Clark JR, Jr., Ferrans VJ**, *Comparison of the structural changes induced by doxorubicin and mitoxantrone in the heart, kidney and intestine and characterization of the Fe(III)-mitoxantrone complex*. J Mol Cell Cardiol, 1997. 29(9): p. 2415-30.
- [150] **Muller M, Cheneval D, Carafoli E**, *The mitochondrial creatine phosphokinase is associated with inner membrane cardiolipin*. Adv Exp Med Biol, 1986. 194: p. 151-6.
- [151] **Nicolay K, Fok JJ, Voorhout W, Post JA, de Kruijff B**, *Cytofluorescence detection of adriamycin-mitochondria interactions in isolated, perfused rat heart*. Biochim Biophys Acta, 1986. 887(1): p. 35-41.
- [152] **Bittner V, Reeves RC, Digerness SB, Caulfield JB, Pohost GM**, *³¹P NMR spectroscopy in chronic adriamycin cardiotoxicity*. Magn Reson Med, 1991. 17(1): p. 69-81.
- [153] **Chatham JC, Cousins JP, Glickson JD**, *The relationship between cardiac function and metabolism in acute adriamycin-treated perfused rat hearts studied by ³¹P and ¹³C NMR spectroscopy*. J Mol Cell Cardiol, 1990. 22(10): p. 1187-97.

- [154] **Keller AM, Jackson JA, Peshock RM, Rehr RB, Willerson JT, Nunnally RL, Buja LM**, *Nuclear magnetic resonance study of high-energy phosphate stores in models of adriamycin cardiotoxicity*. Magn Reson Med, 1986. 3(6): p. 834-43.
- [155] **Kusuoka H, Futaki S, Koretsune Y, Kitabatake A, Suga H, Kamada T, Inoue M**, *Alterations of intracellular calcium homeostasis and myocardial energetics in acute adriamycin-induced heart failure*. J Cardiovasc Pharmacol, 1991. 18(3): p. 437-44.
- [156] **Eidenschink AB, Schroter G, Muller-Wehrich S, Stern H**, *Myocardial high-energy phosphate metabolism is altered after treatment with anthracycline in childhood*. Cardiol Young, 2000. 10(6): p. 610-7.
- [157] **Ghalie RG, Edan G, Laurent M, Mauch E, Eisenman S, Hartung HP, Gonsette RE, Butine MD, Goodkin DE**, *Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS*. Neurology, 2002. 59(6): p. 909-13.
- [158] **De Ambroggi L, Raisaro A, Marchiano V, Radice S, Meola G**, *Cardiac involvement in patients with myotonic dystrophy: characteristic features of magnetic resonance imaging*. Eur Heart J, 1995. 16(7): p. 1007-10.
- [159] **Stöllberger C, Finsterer J, Keller H, Mamoli B, Slany J**, *Progression of cardiac involvement in patients with myotonic dystrophy, Becker's muscular dystrophy and mitochondrial myopathy during a 2-year follow-up*. Cardiology, 1998. 90(3): p. 173-9.
- [160] **Groh WJ, Lowe MR, Zipes DP**, *Severity of cardiac conduction involvement and arrhythmias in myotonic dystrophy type 1 correlates with age and CTG repeat length*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2002. 13(5): p. 444-8.
- [161] **Merlevede K, Vermander D, Theys P, Legius E, Ector H, Robberecht W**, *Cardiac involvement and CTG expansion in myotonic dystrophy*. J Neurol, 2002. 249(6): p. 693-8.
- [162] **Taylor DJ, Kemp GJ, Woods CG, Edwards JH, Radda GK**, *Skeletal muscle bioenergetics in myotonic dystrophy*. J Neurol Sci, 1993. 116(2): p. 193-200.

- [163] **Meola G, Sansone V, Marinou K, Cotelli M, Moxley RT, 3rd, Thornton CA, De Ambroggi L**, *Proximal myotonic myopathy: a syndrome with a favourable prognosis?* J Neurol Sci, 2002. 193(2): p. 89-96.
- [164] **Antonini G, Giubilei F, Mammarella A, Amicucci P, Fiorelli M, Gragnani F, Morino S, Ceschin PV, Fragola PV, Gennarelli M**, *Natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy: correlation with CTG repeats.* Neurology, 2000. 55(8): p. 1207-9.
- [165] **Stöllberger C, Finsterer J, Keller H, Mamoli B, Slany J**, *Progression of cardiac involvement in patients with myotonic dystrophy, Becker's muscular dystrophy and mitochondrial myopathy during a 2-year follow-up.* Cardiology, 1998. 90(3): p. 173-9.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. D. Hahn, der mich freundlich am Institut für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg aufnahm und so diese Dissertation erst ermöglichte.

Herrn Dr. med. Meinrad Beer danke ich für die stets engagierte und freundliche Betreuung, die in mir Interesse und Begeisterung für dieses Forschungsgebiet weckte und verstärkte, sowie für die mehrfache kritisch-konstruktive Durchsicht dieser Arbeit. Ohne seinen Einsatz bei der Organisation aller Studien und bei der Akquirierung von Patienten wäre diese Arbeit nie zu Stande gekommen.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Dr. rer. nat. Herbert Köstler und Herrn Dr. rer. nat. Wilfried Landschütz für ihre uneingeschränkte Unterstützung in allen physikalischen, sowie software- und studententechnischen Fragen.

In ihrer Funktion als physikalisch-technischen und medizinischen Verantwortlichen im Bereich der MR danke ich Herrn Dr. rer. nat. Thomas Pabst und Herrn Dr. med. Werner Kenn für die freundliche Aufnahme und Unterstützung im MR-Gebäude. Hinsichtlich des MR-Imagings gilt mein Dank Herrn PD. Dr. med. Jörn Sandstede.

Frau Alexandra Krug danke ich besonders für ihren steten tatkräftigen Einsatz am MR-Gerät.

Außerdem danke ich auch herzlich dem gesamten MR-Team im Bau 24 für die angenehme Atmosphäre bei der jahrelangen Arbeit: Frau Karin Vonhausen, Frau Thea Blaut, Frau Heidi Burczyk und Herrn Georg Schultz.

Auch allen Patienten, ohne deren Einwilligung diese Arbeit nie möglich gewesen wäre, sei hier mein Dank ausgesprochen.

Außerdem danke ich Ruth, sie weiß, wofür.

Danken möchte ich auch meinen Eltern, die mir in jeder Hinsicht mit Rat, Tat und Liebe im Laufe dieses Studiums zur Seite gestanden haben.

Publikationen

Quantitative analysis of energy metabolism in human muscle using SLOOP ³¹P-MR-spectroscopy

M. Beer, C. Schneider, H. Köstler, S. Buchner, J. Sandstede, K. V. Toyka, D. Hahn *Fortschr Röntgenstr* 2002; 174(5): 573-578

³¹P-MR Spectroscopy for the evaluation of energy metabolism in intact residual myocardium after acute myocardial infarction in humans

M. Beer, S. Buchner, J. Sandstede, M. Viehrig, C. Lipke, A. Krug, H. Köstler, T. Pabst, W. Kenn, W. Landschütz, M. von Kienlin, K. Harre, S. Neubauer, D. Hahn *MAGMA* 2001; 13: 70-75

³¹P-MR-Spektroskopie aller Wandabschnitte des menschlichen Herzens bei 1,5 T mit akquisitionsgewichteter Chemical-shift-Bildgebung

H. Köstler, M. Beer, W. Landschütz, S. Buchner, J. Sandstede, T. Pabst, W. Kenn, S. Neubauer, M. von Kienlin, D. Hahn *Fortschr Röntgenstr* 2001; 173: 1093-1098

Cardiac metabolism and function in patients with multiple sclerosis: a combined ³¹P-MR-spectroscopy and MRI study

M. Beer, J. Sandstede, F. Weilbach, M. Spindler, S. Buchner, A. Krug, H. Köstler, T. Pabst, W. Kenn, W. Landschütz, M. von Kienlin, K. V. Toyka, G. Ertl, R. Gold, D. Hahn *Fortschr Röntgenstr* 2001; 173(5):399-404

Dedektion Mitoxantron-induzierter kardialer Schädigungen bei multipler Sklerose mittels MR-Spektroskopie

S. Buchner, A. Krug, C. Lipke, M. Beer, J. Sandstede, H. Köstler, T. Pabst, W. Kenn, F. Weilbach, W. Landschütz, M. von Kienlin, M. Spindler, S. Neubauer, R. Gold, D. Hahn *Frühjahrstagung Medizinische Poliklinik Universität Würzburg* 2000

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name, Vornamen: Buchner, Stefan Rudolf Aloisius
Geburtstag: 30.08.1974
Geburtsort: Deggendorf
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

1981 – 1985 Grundschole Vohenstrauß
1985 – 1994 Augustinus-Gymnasium Weiden i. d. OPf. (humanistischer Zweig)

Berufsausbildung:

1994 – 1995 Ausbildung zum Rettungsassistenten, theoretischer Teil
Arbeiter-Samariter-Bund (ASB) in Lauf a. d. Peg.
1995 – 1996 Ausbildung zum Rettungsassistenten, praktischer Teil
Arbeiter-Samariter-Bund (ASB) in München
Berufsabschluss: Rettungsassistent

Hochschulstudium:

5/1996 – 5/2003 **Studium der Humanmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg**
8/1998 Ärztliche Vorprüfung
8/1999 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
3/2002 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
5/2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

1. Tertial Departement Medizinische Radiologie am Universitätsinstitut für Radiologie im Kantonsspital Basel
2. Tertial Medizinische Universitätsklinik Würzburg
3. Tertial Chirurgische Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Arzt im Praktikum:

9/2003 Arzt im Praktikum in der Klinik und Poliklinik Innere Medizin II an der Klinik der Universität Regensburg

Zusätzliche Qualifikationen:

10/1998 Beginn des Erwerbs der Zusatzbezeichnung Sportmedizin
2/1999 – 12/2000 Mitarbeiter im Schlaflabor Klinik für HNO der Universität Würzburg
1/2001 – 5/2003 Betreuung und Administration des Computerforschungsnetzwerkes des Instituts für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg



Stefan Buchner

Regensburg, den 20. Dezember 2003