

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

Quantitative MR-Spektroskopie des menschlichen Herzens mittels
CORRECT-SLIM

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von
Jan Christopher Fuchs
aus Sasbachwalden

Würzburg, April 2010

Referent: Prof. Dr. med. M. Beer
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Laßmann
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

2. Juli 2010

Der Promovend ist Arzt.

Meinen Eltern in tiefer Dankbarkeit gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG.....	- 1 -
1.1.	Historie der Magnetresonanztomographie (MRT).....	- 1 -
1.2.	Anwendungsbereiche der MR-Technik in der Medizin.....	- 3 -
1.3.	MR Spektroskopie (MRS).....	- 4 -
1.4.	Biochemische Grundlagen des Zellstoffwechsels.....	- 5 -
1.5.	Kardialer Energiestoffwechsel	- 6 -
1.6.	Anatomisch-physiologische Aspekte des Herzmuskels.....	- 7 -
1.7.	Klinische Grundlagen.....	- 10 -
1.8.	Physikalische Grundlagen	- 13 -
1.9.	Lokalisierungstechniken in der Magnetresonanzspektroskopie.....	- 19 -
1.9.1.	Einzelvolumentechniken.....	- 20 -
1.9.2.	Mehrvolumentechniken	- 20 -
1.9.2.1.	SLOOP	- 21 -
1.9.2.2.	SLIM	- 22 -
1.9.2.3.	CORRECT-SLIM.....	- 22 -
1.10.	Zielsetzung	- 23 -
2.	MATERIAL UND METHODEN.....	- 25 -
2.1.	Technische Eigenschaften der Untersuchungsgeräte	- 25 -
2.2.	Datenaufnahme.....	- 25 -
2.3.	Datennachverarbeitung (Postprocessing)	- 27 -
2.3.1.	AMARES.....	- 30 -
2.4.	Qualitätskriterien der Absolutquantifizierung.....	- 31 -
2.4.1.	Lokalisationskriterium (Localization criterion).....	- 31 -
2.4.2.	Empfindlichkeitskriterium (Efficiency).....	- 31 -
2.4.3.	Kontamination aus der Brustwand.....	- 32 -
2.5.	Probanden und Patienten	- 32 -
2.6.	Statistische Auswertung	- 35 -

3.	ERGEBNISSE	- 36 -
3.1.	Untersuchung des kardialen Energiestoffwechsels bei Jugendlichen	- 36 -
3.1.1.	Morphologie- und Funktionsparameter des linken Ventrikels	- 36 -
3.1.2.	³¹ P-MR-Spektroskopie mit CORRECT-SLIM am linken Ventrikel	- 37 -
3.2.	Evaluation von CORRECT-SLIM am linken Ventrikel	- 45 -
3.2.1.	SLOOP vs. CORRECT-SLIM	- 45 -
3.3.	Evaluation von CORRECT-SLIM am rechten Ventrikel	- 58 -
3.3.1.	Linker Ventrikel - Auswertung	- 58 -
3.3.2.	Rechter Ventrikel - Auswertung	- 65 -
3.3.3.	Linker und rechter Ventrikel - Vergleich	- 72 -
4.	DISKUSSION	- 85 -
4.1.	In vivo Erfassung des Herzstoffwechsels	- 85 -
4.2.	Veränderungen im kardialen Energiestoffwechsel	- 90 -
4.3.	Untersuchung des kardialen Energiestoffwechsels bei Jugendlichen	- 92 -
4.4.	Evaluation von CORRECT-SLIM am linken Ventrikel	- 95 -
4.5.	Evaluation von CORRECT-SLIM am rechten Ventrikel	- 98 -
4.6.	Ausblick	- 103 -
5.	ZUSAMMENFASSUNG	- 104 -
6.	ANHANG	- 107 -
6.1.	Bildbeilage	- 107 -
6.2.	Literaturverzeichnis	- 126 -
7.	VERÖFFENTLICHUNGEN	- 139 -
8.	DANKSAGUNG	- 140 -
9.	LEBENS LAUF	- 141 -

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

³¹ P-MRS	³¹ Phosphormagnetresonanzspektroskopie
ACC	American College of Cardiology
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
AS	Aortenstenose
ATP	Adenosintriphosphat
CS0	erster Rechenschritt von CORRECT-SLIM
CS1	zweiter Rechenschritt von CORRECT-SLIM
CS2	dritter Rechenschritt von CORRECT-SLIM
CS3	vierter Rechenschritt von CORRECT-SLIM
CSI	Chemical Shift Imaging
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
ESV	Endsystolisches Volumen
HCM	Hypertrophische Kardiomyopathie
HHD	Hypertensive Heart Disease (Hypertensive Herzkrankheit)
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	International Classification of Disease
KOF	Körperoberfläche
LV	Linker Ventrikel
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Magnetresonanzbildgebung)
MW	Mittelwert
MW Diff.	Mittelwert der Differenzen
NYHA	New York Heart Association
PCr	Phosphokreatin
RV	Rechter Ventrikel
SD	Standardabweichung
SRF	spatial response function
SV	Schlagvolumen
WHO	World Health Organization

1. EINLEITUNG

1.1. Historie der Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Erforschung der magnetischen Kernresonanz nahm ihren Ausgang in den Forschungsfeldern der Physik um die Mitte des 20. Jahrhunderts [70]. Zahlreiche Nobelpreisträger kamen und kommen aus ihren Arbeitsfeldern. Der Physiker Felix Bloch und Edward Purcell konnten im Jahr 1946 unabhängig voneinander das Phänomen der Magnetresonanz in Feststoffen und Flüssigkeiten erstmals nachweisen [16,98], wofür sie beide im Jahr 1952 mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet wurden.

Zu Beginn dieser Entdeckung in den Jahren 1950 - 1970 wurde das Phänomen der Magnetresonanz überwiegend im Rahmen von spektroskopischen Untersuchungen eingesetzt um Aussagen über die chemische Zusammensetzung und molekulare Struktur von Stoffen zu erhalten [70].

Am 16. März 1973 veröffentlichte die Zeitschrift „Nature“ einen Beitrag mit dem Titel „*Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance.*“ [71]. Der zuerst mit der Begründung abgewiesene Artikel, die hierin enthaltenen Bilder seien zu unscharf und verschwommen [27,70,95], enthielt ein zweidimensionales Bild zweier mit Wasser gefüllter Teströhrchen, die sich in einem Behältnis, gefüllt mit schwerem Wasser, befanden [71]. Dies war das erste Bild, das auf der Grundlage des Phänomens der Magnetresonanz rekonstruiert wurde. 30 Jahre und etliche Weiterentwicklungen später gilt diese Arbeit des US-amerikanischen Chemikers Prof. Dr. Paul C. Lauterbur als die Geburtsstunde der MR-Bildgebung.

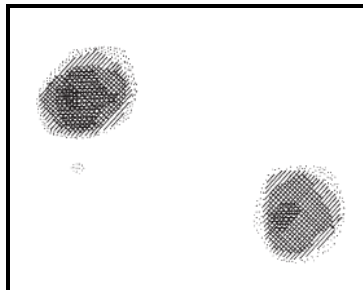


Abb. 1.1: Erstes erzeugtes 2D-MR-Bild durch Lauterbur. Zwei mit Wasser gefüllte Teströhrchen in Umgebung von schwerem Wasser; modifiziert nach [71].

Für seine damaligen Arbeiten, zur Entwicklung der Technik der MR-Bildgebung, wurde Prof. Dr. Paul C. Lauterbur 2003 der Nobelpreis für Medizin und Physiologie zusammen mit dem britischen Physiker Sir Prof. Dr. Peter Mansfield verliehen [120], welcher vor allem mathematische Verfahren entwickelt hatte, die eine wesentliche schnellere Bilderzeugung ermöglichten und so den Weg zur Anwendung in die klinische Routine bahnten [77].

Seit je her verlangt die Fachdisziplin der Medizin nach bildlichen Darstellungen des Körperinneren und dem Verständnis von Abläufen auf zellulärer Ebene. Sowohl zur Erfassung von Krankheitsprozesse und ihrer Entstehung, als auch der im Körper ablaufenden dynamischen Prozesse. Die ersten kommerziell verfügbaren MR-Tomographen waren erstmals zu Beginn der 1980er Jahre erhältlich. Heute werden bis zu 60 Millionen MR-Untersuchungen jedes Jahr durchgeführt [14,73]. Durch Verbesserungen u.a. im Bereich der Magneten- und Spulentechnik, durch die Entwicklung neuer Aufnahmesequenzen sowie durch leistungsfähigere Computer konnte bis in die heutige Zeit ein erheblicher Zugewinn an Bildqualität sowie eine deutliche Reduktion der Aufnahmezeiten erzielt werden [14,41,44,49,67]. So erfuhr die Anwendung der magnetischen Kernresonanz seit ihrer Entdeckung bis in die heutige Zeit eine ebenso rasante wie aufregende Entwicklung und gehört heute zu einer der bedeutendsten Errungenschaften in der modernen Medizin der letzten 50 Jahre.

Zeitleiste MRT:

- 1946: Entdeckung der magnetischen Kernresonanz durch Bloch und Purcell [16,98]
- 1973: erstes rekonstruiertes 2D Bild durch Lauterbur [71]
- 1974: Schnittbild des Thorax einer Maus in vivo durch Lauterbur [72]
- 1976: Schnittbild eines menschlichen Fingers in vivo durch Mansfield et al. (Scandauer 23min.) [76]
- 1977: Ganzkörperscan eines menschlichen Thorax in vivo mittels FONAR Methode (4,5 h Dauer) durch Damadian [35,36]
- 1976/77: erste ³¹P-MRS Untersuchungen zum Energiestoffwechsel des Herzens [37,45,46,53,59]

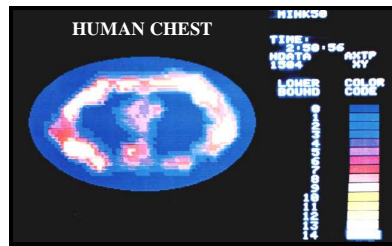


Abb. 1.2: 1977 konnten Damadian et al. erstmals ein Schnittbild des Thorax am lebenden Menschen erzeugen. Proband war hierbei sein damaliger Assistent L. Minkoff; modifiziert nach [35].

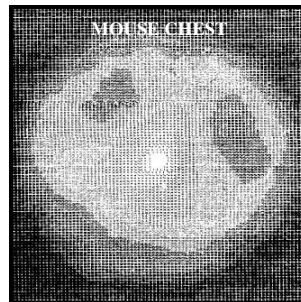


Abb. 1.3: Schnittbild des Thorax einer lebendigen Maus; modifiziert nach [72].

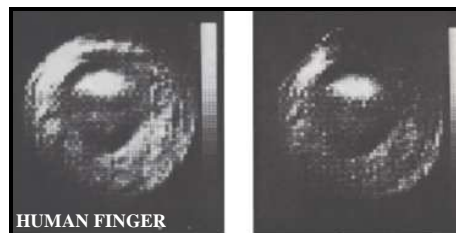


Abb. 1.4: Schnittbild eines menschlichen Fingers; modifiziert nach [76]

- 1985: Erstes ^{31}P -MR Spektrum eines menschlichen Herzens in vivo [23]
- 1987: Erste MR-Filme des Herzzyklus des Menschen [28,82]
- 2000-2009: zunehmende Entwicklung der MRS in Fachdisziplinen, wie Neurologie, Onkologie und Urologie bei Diagnose und Management von Tumorerkrankungen (Gliome, Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom, Prostatakarzinom), Multipler Sklerose, Epilepsie und Schlaganfall [39,60,63,100,110]

1.2. Anwendungsbereiche der MR-Technik in der Medizin

Die MR-Technik findet heutzutage ein breites Anwendungsfeld im klinischen Alltag sowie im Bereich der Forschung. Ihr Schwerpunkt liegt als nicht-invasives Verfahren

v.a. in der bildlichen Darstellung verschiedener Regionen des menschlichen Körpers. Im Vergleich zur Röntgenuntersuchung liegt der große Vorteil der MR-Technik in der fehlenden Strahlenexposition.

Durch ihre hervorragende Auflösung im Bereich der Weichteile findet sie u.a. bei der Darstellung des ZNS, des Muskel- und Bandapparates, sowie des Herzens ihre Hauptanwendungsgebiete. Neben der Anwendung im Bereich der Bildgebung ermöglicht die Magnetresonanztomographie durch die MR-Spektroskopie, die einzigartige Möglichkeit der nicht-invasiven Beurteilung des Gewebestoffwechsels in vivo [89,99].

Die MRT wurde schnell zu einem wichtigen Werkzeug im Bereich der kardialen Diagnostik. So erlaubt sie eine genaue anatomische Darstellung des Herzmuskels mit hervorragender Beurteilbarkeit hinsichtlich morphologischer Aspekte, sowie eine ausgezeichnete Bewertungsmöglichkeit von Kontraktilität und Funktion des Herzens ohne den Einsatz nuklearmedizinischer Tracer [105,119]. Die MRT stellt heute den Goldstandard zur Bestimmung der verschiedenen Herzfunktionsparameter dar [48]. Weiterhin kann sie wichtige Aussagen bezüglich der Vitalität und Perfusion des Herzmuskels liefern [48,97]. Zusätzliche Einsatzbereiche der MRT am Herzen bieten sich bei der Flussquantifizierung mittels Phasenkontrastechnik an den großen thorakalen Gefäßen sowie bei Shunt-Vitien. Eine Alternative für die Beurteilung des Koronararteriengefäßsystems bietet die MRT in Form der nicht-invasiven MR-Koronarangiographie [48]. Jüngste Entwicklungen im Bereich der Na⁺-Kern Bildgebung lassen mögliche Einsatzgebiete im Hinblick auf die Detektion infarzierter Areale im Herzmuskel erkennen [48,106]. Durch die ³¹P-MR-Spektroskopie besteht weiterhin die Möglichkeit den kardialen Energiestoffwechsel in vivo zu erfassen [8,23]. Bedingt durch technische Limitationen konnte der Einsatz der MR-Spektroskopie am Menschen in der klinischen Routine bisher jedoch noch nicht Fuß fassen. Dies beruht vor allem auf der geringen Empfindlichkeit und Konzentration der entsprechenden Kerne, z.B. Phosphorkerne im Gewebe [22,119].

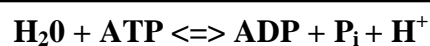
1.3. MR Spektroskopie (MRS)

Sie basiert wie die MR-Bildgebung auf dem Phänomen der magnetischen Kernresonanz. Die MR Spektroskopie nutzt die kernmagnetischen Resonanzsignale von

Atomkernen, um Aussagen über Stoffwechselmetaboliten zu erhalten. Sie verfolgt hier oft als Ansatz die Verwendung anderer Elemente als Wasserstoff, welcher die Grundlage des Bildsignals in der MR-Bildgebung darstellt. Kernsorten, die im Bereich der kardialen MRS Anwendung finden sind u.a. Natrium und Phosphor [83,106]. Erste Versuche hierfür wurden in den 70er Jahren unternommen [37,45,53,59]. Die Kopplung von MRS und MRI ermöglicht nun die Korrelation von anatomisch-morphologischen Aspekten einerseits und Stoffwechselprozessen innerhalb des entsprechenden Gewebes andererseits. Bisher fanden vor allem nuklearmedizinische Verfahren ihre Anwendung zur Erforschung von Stoffwechselvorgängen in vivo, welche jedoch im Hinblick auf ihren Einsatz als Langzeituntersuchungsmethode durch die mit ihnen verbundene Strahlenexposition limitiert sind. Hier könnte der simultane Einsatz von MRS und MRI als Werkzeug zur Langzeiterfassung einen wichtigen Platz einnehmen [117]. Im Gegensatz zur rasanten Entwicklung im Bereich der MR-Bildgebung, finden sich bis zur heutigen Zeit jedoch nur sehr geringe Einsatzgebiete der MRS in der klinischen Routine.

1.4. Biochemische Grundlagen des Zellstoffwechsels

Die Zellen des menschlichen Körpers sind zur Aufrechterhaltung ihres Lebens und ihrer Aktivität auf eine ausreichende Versorgung mit Energiemetaboliten angewiesen. So kann die in der Nahrung gespeicherte Energie, in Form von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißen, mittels verschiedener Stoffwechselreaktionen in die „Energiewährung“ der Zelle, das Adenosintriphosphat (ATP) übertragen werden. Hierzu zählen u.a. die Stoffwechselwege des im Zytosol ablaufenden Zitratzyklus und die in den Mitochondrien ablaufende oxidative Phosphorylierung und β -Oxidation der Fettsäuren. ATP steht allen Zellen des Körpers als ubiquitärer Energielieferant zur Verfügung. Die Energiefreisetzung aus ATP erfolgt über eine hydrolytische Spaltung von ATP im Zytosol nach folgender Formel:



Formel 1.1

1.5. Kardialer Energiestoffwechsel

Das Herz ist in seiner Rolle als Muskel sowie als Zellverband auf eine ausreichende Versorgung mit Energiemetaboliten angewiesen. Die wichtigsten Moleküle zur Charakterisierung des Energiezustandes des Herzmuskels sind ATP und Phosphokreatin (PCr). ATP dient hierbei als Substrat aller energieverbrauchenden Prozesse, Phosphokreatin hingegen als sog. Energiereservoir. Weiterhin erfüllt das Phosphokreatin im Herzmuskel zwei weitere wichtige Funktionen: Zum einen findet es im sogenannten „Kreatinkinase/Phosphokreatin Shuttle“ als Energietransportmolekül Verwendung. Hierbei wird die energiereiche Phosphatbindung des in den Mitochondrien erzeugten ATP, katalysiert durch die Kreatinkinase (CK), auf Kreatin übertragen.



Formel 1.2

Das hierbei entstehende Phosphokreatin gelangt im Verlauf seiner Diffusion durch das Zytosol zu den Myofibrillen des Muskels, an denen nun eine Rückübertragung der Phosphorgruppe auf ADP, unter Bildung von ATP, erfolgt. Das hierbei entstehende ATP steht nun an den Myofibrillen für den Kontraktionsvorgang zur Verfügung. So verbindet der „Kreatinkinase/Phosphokreatin Shuttle“ den Ort der Energieproduktion, die Mitochondrien, mit dem Ort der Energieverwertung, den Myofibrillen.

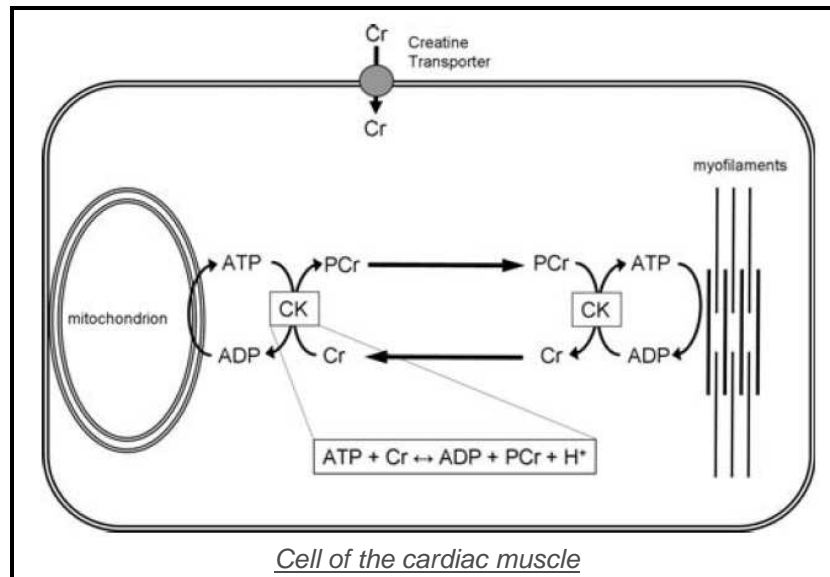


Abb. 1.5: Vereinfachtes Schema des Zellstoffwechsels von ATP und Phosphokreatin im Herzmuskel; modifiziert nach [119]. Übertragung der energiereichen Phosphorgruppe von ATP auf Kreatin (Cr) unter Bildung von Phosphokreatin (PCr). Die Kreatinkinase (CK) dient als Katalysator der Reaktion. Nach Diffusion durch das Zytosol erfolgt die Rückübertragung unter Bildung von ATP und Kreatin.

Zum anderen ergibt sich eine weitere wichtige Funktion des „Kreatinkinase/Phosphokreatin Systems“ aus der Tatsache, dass für eine normale Herzfunktion eine ausreichende niedrige ADP Konzentration im Zytosol nötig ist, da hierdurch das Reaktionsgleichgewicht zu Gunsten der ATP Hydrolyse verschoben wird und genügend Energie für die Zelle bereit gestellt werden kann. [12,119,126].

1.6. Anatomisch-physiologische Aspekte des Herzmuskels

Das menschliche Herz befindet sich topographisch im unteren Mediastinum gelegen und stellt anatomisch gesehen einen Hohlmuskel dar, der sich von einer breiten Basis aus kegelförmig zu seiner Spitze hin verjüngt. Man unterteilt das Herz in zwei Hälften, eine rechte und eine linke Herzhälfte, welche sich jeweils aus Vorhof (Atrium) und Kammer (Ventrikel) zusammensetzt, wobei der linke Ventrikel (LV) physiologischerweise im Vergleich zum rechten ungefähr doppelt so dick ist. Das physiologische Herzgewicht liegt bei gesunden Erwachsenen zwischen 230-340g je nach Körpergewicht, Geschlecht und Trainingszustand [11,64].

Die Hauptfunktion des Herzmuskels besteht in der Pump- und Saugfunktion zur Aufrechterhaltung des Blutkreislaufes, welche im Zusammenspiel mit dem Klappenapparat des Herzens eine gerichtete Förderfunktion erlaubt. Hierzu führt das gesunde Herz unter Ruhebedingungen 60-80 Herzschläge pro Minute durch. Ein einzelner Herzzyklus besteht aus einer Systole, in der sich das Myokard des Herzens kontrahiert und dadurch Blut aus den Kammern in den Kreislauf „auswirft“ (Auswurfphase), und einer Diastole, in der sich das Myokard wieder „entspannt“ und die Kammern erneut mit Blut gefüllt werden (Füllungsphase). Das durchschnittlich ausgeworfene Volumen (Schlagvolumen, SV) beträgt ca. 70-80ml pro Herzzyklus, woraus sich ein pro Minute bewegtes Blutvolumen (Herzeitvolumen, HZV) von ca. 4-6l unter Ruhebedingungen ergibt. Pro Tag führt das Herz im Schnitt bis zu 100.000 Schläge aus, wodurch es insgesamt zwischen 7.000-10.000l Blut/Tag bewegt [11,87].

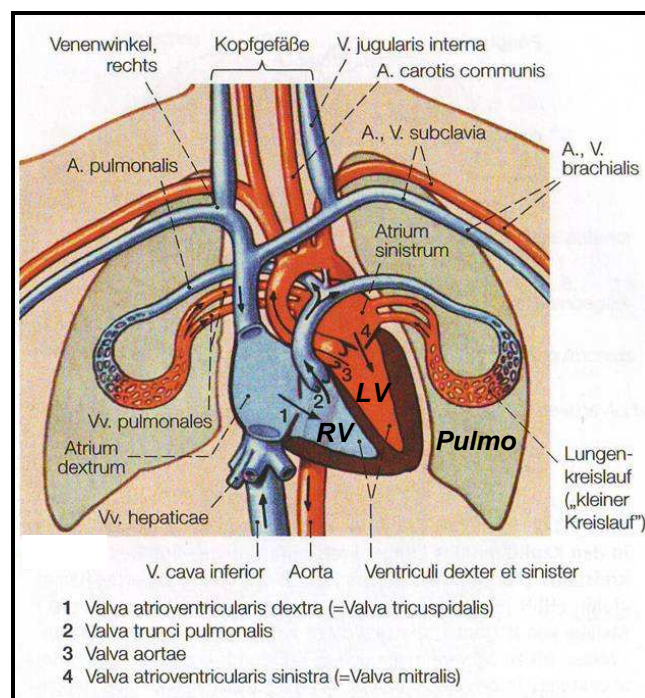


Abb. 1.6: Schematische Darstellung des Herzens; modifiziert nach [11]

Das Herz gehört bezogen auf seine Masse, zu den am stärksten Energiekonsumierenden Organen des Körpers [87]. Es ist bestrebt auch unter Belastung, die zellulären Konzentrationen von ATP und Phosphokreatin konstant zu halten. Bei einer ausgeglichenen Stoffwechsellage und einem ausreichenden Sauerstoffangebot, besteht ein Gleichgewicht zwischen ATP-Verbrauch und -Resynthese [58]. Abhängig von den

unterschiedlichen Methoden zur Quantifizierung der Phosphormetaboliten zeigen sich in der Literatur teilweise größere Unterschiede, die Absolutwerte betreffend. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im gesunden Herzen die Werte für PCr im Schnitt um ca. 11 mmol/kg und für ATP um ca. 6 mmol/kg liegen. Das PCr/ATP Verhältnis liegt im Mittel bei 1,8 [119]. Das Verhältnis der Metaboliten Phosphokreatin/ATP, die PCr/ATP ratio, gilt heute als ein wichtiger Parameter zur Beschreibung des energetischen Zustands des Herzmuskels [10,85,87].

Hypertrophie des Herzmuskels

Unter der Hypertrophie des Myokards versteht man eine Größenzunahme der Kardiomyozyten mit einer vermehrten Zellsynthese von Myofibrillen und Zellorganellen. Die Ursachen für das Auftreten können verschieden sein. Hierzu gehören zum einen physiologische Anpassungen bei Sportlern, sowie pathologische Veränderungen bei Erkrankungen, wie der hypertensiven Herzkrankheit, Klappenerkrankungen und Kardiomyopathien [10].

Sie ist zumeist Ausdruck einer Anpassungsreaktion des Herzens an eine chronische Druck- und/oder Volumenbelastung. Morphologisch lassen sich beide Belastungsformen voneinander unterscheiden; so führt eine chronische Druckbelastung, wie z.B. bei der Aortenstenose, zu einer konzentrischen Hypertrophie mit deutlicher Zunahme der Masse des linken Myokards, wohingegen eine chronische Volumenbelastung, z.B. im Rahmen einer Aorteninsuffizienz mit einer exzentrischen Hypertrophie einhergeht und eher zu einer Dilatation des Gefüges führt [61,93]. Übersteigt nun die Herzgröße eine kritische Grenze (>500g; =kritisches Herzgewicht) so kommt es zur Entwicklung einer relativen koronaren Insuffizienz, bei der die Versorgung der Kardiomyozyten über die Koronarien, infolge der Größenzunahme des Herzens, nicht mehr adäquat möglich ist. Es kommt zu einer progredienten Schädigung des Herzens mit Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit und Verschlechterung der bestehenden Herzinsuffizienz [11,50]. Unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache der Myokardhypertrophie konnte gezeigt werden, dass die Myokardhypertrophie als bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz bis hin zum Auftreten des plötzlichen Herztodes gilt [40,78,93,123].

1.7. Klinische Grundlagen

Das folgende Kapitel möchte einen kurzen Überblick über die in dieser Arbeit behandelten Krankheitsbilder liefern. Es erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für weitergehende Informationen sei auf die entsprechenden Lehr-/Fachbücher der Inneren Medizin verwiesen.

Herzinsuffizienz

Unter Herzinsuffizienz versteht man allgemein eine Unfähigkeit des Herzmuskels das vom Organismus benötigte Herzzeitvolumen bereit zu stellen. Durch eine ventrikuläre Funktionsstörung des Herzens resultiert somit eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit des Patienten (WHO), die sich in klinischen Symptomen wie Dyspnoe, Ödemen und Leistungsminderung bemerkbar macht [50].

Die hier vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die chronische Herzinsuffizienz (Entwicklung im Verlauf von Monaten bis Jahren).

Für die Einteilung der Herzinsuffizienz existieren unterschiedliche Ansätze [56,61,57]:

- nach zeitlichem Verlauf (akute, chronische Herzinsuffizienz)
- nach betroffenem Ventrikel (Rechts-, Linksherz- Globalinsuffizienz)
- nach funktionellen Gesichtspunkten (Vorwärts-, Rückwärtsversagen)
- nach klinischer Belastbarkeit des Patienten nach NYHA
- nach struktureller Veränderung und klinischer Symptomatik nach ACC/AHA

Die kardiale Insuffizienz bildet die gemeinsame Endstrecke einer Vielzahl von Erkrankungen, die das Herz betreffen [61,123]. Pathophysiologisch liegt der Herzinsuffizienz eine komplexe Mischung aus strukturellen, funktionellen und biologischen Alterationen zugrunde, die mit Änderungen in Größe, Form und Funktion des Herzens einhergehen [61].

Hauptursachen für die Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz sind arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, Klappenvitien und Kardiomyopathien [61,123].

Das statistische Bundesamt Deutschland führte 2007 in der nach ICD-10 klassifizierten Todesursachenstatistik die Herzinsuffizienz an dritter Stelle mit 6%, nach der chronisch-ischämischen Herzkrankheit (9,3%) und dem Herzinfarkt (7%) auf den

Plätzen eins und zwei [114]. Somit stellt sie eine der großen medizinischen und sozialen Herausforderungen der heutigen Zeit dar [87,113].

Im Hinblick auf den Stoffwechsel der Phosphormetaboliten bei Herzerkrankungen konnten mehrere Studien Veränderungen im Sinne einer Reduktion der PCr- und ATP Konzentrationen nachweisen, im Vergleich zu gesunden Herzen [3,4,6,8,9,85,86]. Weiterhin fand sich bei kranken Herzen eine Korrelation des PCr/ATP Verhältnis mit der NYHA Klassifikation [85].

Obwohl die Herzinsuffizienz eines der größten Gesundheitsprobleme in der breiten Bevölkerung darstellt, konnten bisher nur sehr wenig Erfolge erzielt werden ein Screening zu etablieren, das die Detektion der Erkrankung in früheren Stadien erlaubt, ganz im Gegensatz zu Erkrankungen wie Brust-, Prostatakrebs oder Osteoporose [61]. Hier könnte die MRS durch frühzeitige Erfassung von Veränderungen des Energiestoffwechsels in Zukunft eine wichtige Rolle spielen, um beispielsweise Risikopatienten frühzeitig zu selektieren und sie einer entsprechenden Therapie zuzuführen, bevor es zu irreversiblen strukturellen Veränderungen am Herzmuskel kommen kann.

Kardiomyopathien

Unter Kardiomyopathien (CM) wird eine Gruppe von Erkrankungen des Herzmuskels zusammengefasst, die mit einer systolischen und/oder diastolischen kardialen Funktionsstörung einhergehen [50,80].

Eine Einteilung der Kardiomyopathien gemäß WHO-Klassifikation von 1995 [103] erfolgt anhand morphologischer Gesichtspunkte und teilt die Kardiomyopathien in fünf Gruppen ein:

- Hypertrophische Kardiomyopathie (HCM)
- Dilatative Kardiomyopathie (DCM)
- Restriktive Kardiomyopathie (RCM)
- Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)
- Nicht klassifizierte Kardiomyopathien

Eine andere Klassifikation erfolgt anhand ätiologischer Gesichtspunkte in primäre und sekundäre Kardiomyopathien. Unter die primären Kardiomyopathien fallen hierbei

Kardiomyopathien mit genetischen Alterationen, welche mit einer veränderten kardialen Proteinsynthese einhergehen, sowie Kardiomyopathien mit bisher unklarer Ursache. Bei den sekundären (=spezifischen) Kardiomyopathien ist die zur Erkrankung führende Noxe hingegen klar diagnostizierbar, z.B. Alkohol-induzierte Kardiomyopathie, hypertensive Kardiomyopathie oder ischämische Kardiomyopathie [80,101]. Klinisch präsentieren sich die Kardiomyopathien nach Diagnosestellung mit einer progredient verlaufenden Herzinsuffizienz [101].

Dilatative Kardiomyopathie

Sie stellt die häufigste Form der Kardiomyopathien dar und findet sich bei ca. 5% der Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz. Sie ist charakterisiert durch eine Dilatation und eine eingeschränkte systolische Funktion des linken und/oder rechten Ventrikels [80]. Als Ursachen der DCM kommen idiopathische, familiär-genetische, viral-entzündliche und immunologische Ursachen in Frage. Weiterhin kann die DCM in Zusammenhang mit toxischen Einflüssen oder anderen kardiovaskulären Erkrankungen auftreten. Es findet sich histologisch eine Reduktion der Kardiomyozytenzahl, eine enddiastolisch reduzierte Wandstärke, sowie eine interstitielle Fibrosierung des Myokards. Klinisch ist die DCM charakterisiert durch eine progrediente Herzinsuffizienz, Arrhythmien sowie thromboembolische Ereignisse und plötzlichen Herztod [80].

Hypertropische Kardiomyopathie

Die HCM stellt die zweithäufigste morphologische Form der Kardiomyopathien nach der DCM dar. Ihre Prävalenz liegt bei ca. 1:500. Sie ist definiert als eine zumeist asymmetrische Hypertrophie des linken und/oder rechten Ventrikels unter Einbeziehung des interventrikulären Septums. Sie wird als familiär-genetisch vermittelte Erkrankung mit Mutationen kardialer sarkomerischer Proteine angesehen [80,101,103]. Histologisch findet sich eine Hypertrophie der Kardiomyozyten bei gleichzeitiger Beeinträchtigung des myokardialen Zellverbundes [103]. In 25% der Fälle führt die Hypertrophie, durch ihre Lokalisation innerhalb des Herzmuskels, zur Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes und wird dann als hypertropisch-obstruktive Kardiomyopathie (HOcm) bezeichnet. Klinisch präsentiert sich die HCM mit Beschwerden wie Dyspnoe, Arrhythmien, Synkopen, Angina pectoris und progredienter Herzinsuffizienz. Sie stellt

die dritthäufigste Ursache des plötzlichen Herztodes bei aktiven jungen Erwachsenen dar [80].

Hypertensive Herzkrankheit

Die hypertensive Herzkrankheit (HHD) entsteht in der Folge einer systemischen arteriellen Hypertonie. Hierbei kommt es aufgrund der erhöhten Druckbelastung zu einer Anpassungsreaktion des Myokards im Sinne einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels, was als Korrelat einer Endorganschädigung durch die arterielle Hypertonie aufgefasst werden kann. Endstrecke der Veränderungen am Herzen und Gefäßsystem bildet die Entstehung einer Herzinsuffizienz [101].

Aortenklappenstenose

Unter der Aortenklappenstenose (AS) versteht man eine angeborene oder erworbene Veränderung der Aortenklappe mit verringerter effektiver Klappenöffnungsfläche und behinderter Entleerung des linken Ventrikels. Unter den angeborenen Herzfehler hat sie einen Anteil von 6%. Der Anteil der Aortenvitien bei den erworbenen Herzfehlern beträgt ca. 65%. Hiervon entfallen 50% auf die reine Aortenklappenstenose bzw. 30% auf eine Kombination von Aortenklappenstenose und –insuffizienz. Der Altersgipfel erworbener Aortenklappenstenosen liegt bei 60-75 Jahren. Ursachen der Aortenklappenstenose sind u.a. eine degenerative Verkalkung der Klappen im Alter, eine bikuspidale Klappe oder eine Spätfolge des rheumatischen Fiebers (heute selten). Klinisch präsentiert sich die Aortenklappenstenose mit einem breiten Spektrum an Symptomen. Im Vordergrund stehen hierbei unter Belastung auftretende Synkopen, Angina pectoris und typische Zeichen einer Linksherzinsuffizienz. Morphologisch kommt es durch die langjährige Druckbelastung zu einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels mit einer im Verlauf zunehmenden Dilatation [101].

1.8. Physikalische Grundlagen

Dieses Kapitel möchte eine kurze Einführung in die physikalischen Grundlagen der Magnetresonanz bieten, soweit sie für das Verständnis der hier vorliegenden Arbeit notwendig ist. Sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Atomkern und Kernspin

Der Grundbaustein der Materie ist das Atom. Ein Atom besteht aus einem Kern, sowie einer ihn umgebenden Hülle. Der Kern ist aus elektrisch positiv geladenen Teilchen, den Protonen, und elektrisch neutralen Teilchen, den Neutronen, aufgebaut und besitzt eine positive Netto-Ladung. Die Atomhülle hingegen besteht aus elektrisch negativ geladenen Teilchen, den Elektronen, und weist somit eine negative Netto-Ladung auf. Das ganze Atom ist somit nach außen hin elektrisch neutral.

Protonen weisen, neben ihrer elektrischen Ladung, als weitere Grundeigenschaft der Elementarteilchen einen Spin, den sogenannten Eigendrehimpuls, auf, welcher eine gleichbleibende Rotation um seine Rotationsachse beschreibt. Atomkerne mit einer ungeraden Kernladungszahl, z.B. ^1H , ^{31}P besitzen einen resultierenden Kernspin und in Abhängigkeit hiervon ein magnetisches Moment. Hieraus ergibt sich, dass Atomkerne, die neben elektrischer Ladung und Masse auch einen Kernspin besitzen, sich wie kleine Elementarmagnete verhalten [2,127].

Präzession

Unter dem Einfluss eines externen statischen Magnetfeldes B_0 kommt es zu einer Ausrichtung der Spins in selbigem, also zur Ausbildung einer Längsmagnetisierung M_z (Abb. 1.7).

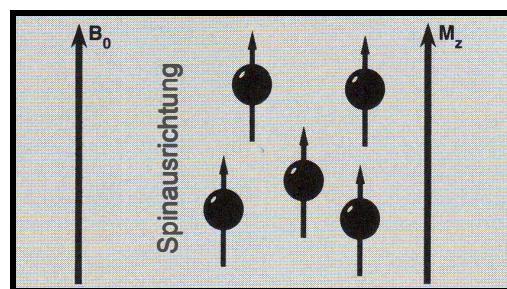


Abb. 1.7: Ausrichtung der Spins im statischen Magnetfeld B_0 . In der Folge Entstehung der Längsmagnetisierung M_z ; modifiziert nach [127].

Sind die Spins nicht parallel zum Magnetfeld ausgerichtet, kommt es zu einer Präzessionsbewegung (Kreiselbewegung, Abb. 1.8) um die Richtung des angelegten Magnetfeldes B_0 .

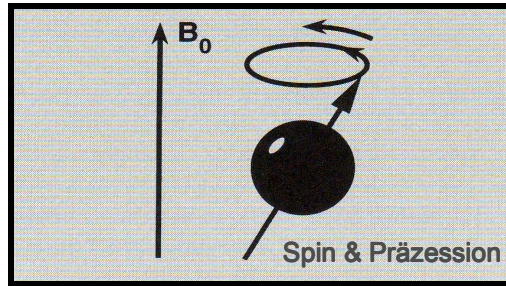


Abb. 1.8: Schematische Darstellung der Präzessionsbewegung der Spins um ein statisches Magnetfeld B_0 und des Eigendrehimpulses (Spin) um die Rotationsachse des Protons; modifiziert nach [127].

Die Präzessionsbewegung erfolgt mit einer charakteristischen Frequenz, der Lamorfrequenz, welche proportional zur Stärke des angelegten Magnetfeldes ist. Den mathematischen Zusammenhang beschreibt die Lamorgleichung (Gleichung 1.1.)

$$\omega_0 = \gamma * B_0$$

Gleichung 1.1

ω_0 ...Lamorfrequenz [Hz]

γ ...gyromagnetisches Verhältnis [Hz/T]

B_0 ... Stärke Magnetfeld [T]

Diese Formel zeigt, dass die Lamorfrequenz zum einen von der Stärke des angelegten Magnetfeldes abhängt und zum anderen vom gyromagnetischen Verhältnis. Das gyromagnetische Verhältnis bezeichnet eine physikalische Konstante, die für jede Atomsorte einen charakteristischen Wert besitzt. Daraus folgt, dass in einem konstanten Magnetfeld gleichbleibender Stärke, die Lamorfrequenz für jedes Element spezifisch ist [2,127].

MR-Signal

Wird nun nach Ausrichtung der Spins im Magnetfeld B_0 ein temporärer Hochfrequenzimpuls, mit der entsprechenden Lamorfrequenz (=Resonanzfrequenz der Atomkerne), eingestrahlt, so kommt es zu einer Anregung und einer Auslenkung (Abb. 1.9) der Spins aus ihrer ursprünglichen Richtung (=magnetische Kernresonanz). In der Folge wird auf Grund der Präzessionsbewegung der Magnetisierung in der Transversalebene (senkrecht zum Magnetfeld B_0), in einer Empfangsspule eine Wechselspannung induziert (Abb. 1.10): das *MR Signal* [2,127].

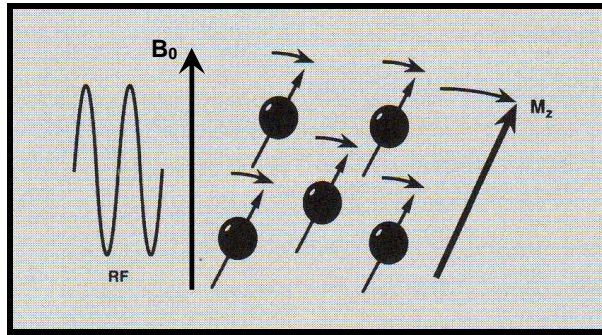


Abb. 1.9: Durch Einstrahlung eines Radiofrequenzimpulses (RF) mit der Lamorfrequenz der entsprechenden Kernart kommt es zum sogenannten „Herausklappen“ der Spins aus der Ebene des Magnetfeldes B_0 ; modifiziert nach [127].

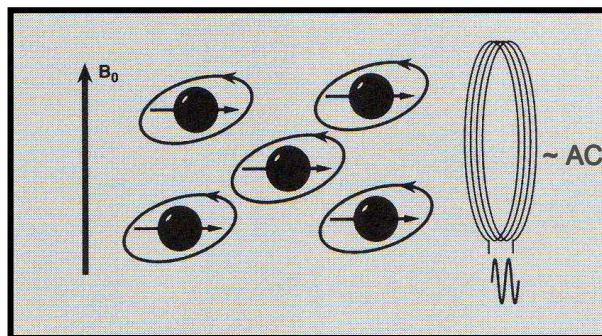


Abb. 1.10: Die Präzessionsbewegung der Magnetisierung in der Transversalebene führt, gemäß Induktionsgesetz, zur Erzeugung einer Wechselspannung (AC) in der Spule; modifiziert nach [127].

Durch Relaxationsvorgänge nimmt nun die transversale Magnetisierung ab und mit ihr ebenso das MR-Signal. Das Spin-System ist bestrebt in den Gleichgewichtszustand zurückzukehren, der auch vor Einstrahlung des Hochfrequenzimpulses bestand. Somit kommt es in der Empfangsspule zu einem zeitlichen Zerfall der induzierten Wechselspannung, der als abfallende Sinusschwingung mit der Lamorfrequenz ω_0 angesehen werden kann. Dies wird als „Freier Induktionszerfall“ (free induction decay, FID) bezeichnet [2,127].

Zur Darstellung der im FID enthaltenen Informationen wird das zeitabhängige Signal mit Hilfe einer Frequenzanalyse, der sogenannten Fourier-Transformation (Abb. 1.11), in ein Spektrum umgewandelt. Man erhält ein sogenanntes Resonanzfrequenzspektrum. Das Flächenintegral unter den einzelnen Peaks im Resonanzfrequenzspektrum ist dabei proportional zur Anzahl der angeregten Kerne. Dieses Verfahren bildet die Grundlage der Magnetresonanzspektroskopie [2,127].

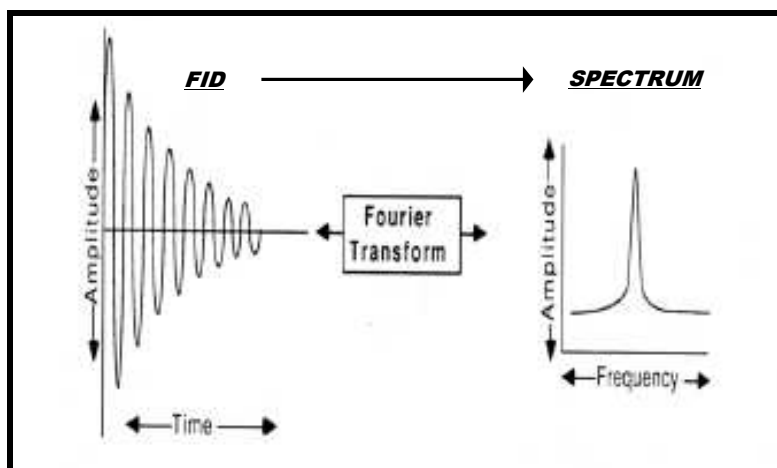


Abb. 1.11: Überführung des FID-Signales in ein Resonanzfrequenzspektrum mittels Fouriertransformation; modifiziert nach Edelman/Hesselink/Zlatkin, 1996 (aus [115]).

Chemische Verschiebung

Durch das gyromagnetische Verhältnis ist jeder Kernsorte im magnetischen Feld eine bestimmte Lamorfrequenz zugeordnet. Somit besitzen unterschiedliche Kernsorten unterschiedliche Lamorfrequenzen (bei 1,5 Tesla für ^1H =63,9 MHz, für ^{31}P =25,9 MHz) [2]. Bei unterschiedlichen chemischen Bindungsverhältnissen gleicher Kernsorten in verschiedenen Molekülen zeigen gleiche Atomkerne jedoch gering voneinander abweichende Resonanzfrequenzen (Lamorfrequenzen). Die Ursache hierfür liegt in einer geringfügigen Änderung des örtlichen Magnetfeldes durch die Kernumgebung (Elektronenhülle, Bindungsverhältnisse, andere Kerne).

Die Frequenzunterschiede werden in einem durch Fouriertransformation erzeugten Resonanzfrequenzspektrum sichtbar. Die Frequenzverschiebung des Signals wird als chemische Verschiebung (chemical shift) bezeichnet und relativ in ppm (parts per million, also 10^{-6}) gegenüber einer externen oder internen Referenz angegeben. Der chemical-shift ermöglicht somit Rückschlüsse auf die chemische Zusammensetzung und Struktur der Moleküle. Er bildet die weitere Grundlage für die Magnetresonanztomographie [2,127].

^{31}P Magnetresonanztomographie (^{31}P -MRS)

Durch die ^{31}P -MRS ist es möglich den Energiestoffwechsel von Muskelzellen in vivo zu untersuchen [7,8,23,26,42,89]. Das besondere Interesse der ^{31}P -MRS gilt hierbei den biochemischen Änderungen im Phosphorzyklus, die in der Pathogenese bei

Erkrankungen des Myokards und des Skelettmuskels von besonderer Bedeutung sind [1,10,42,87,89].

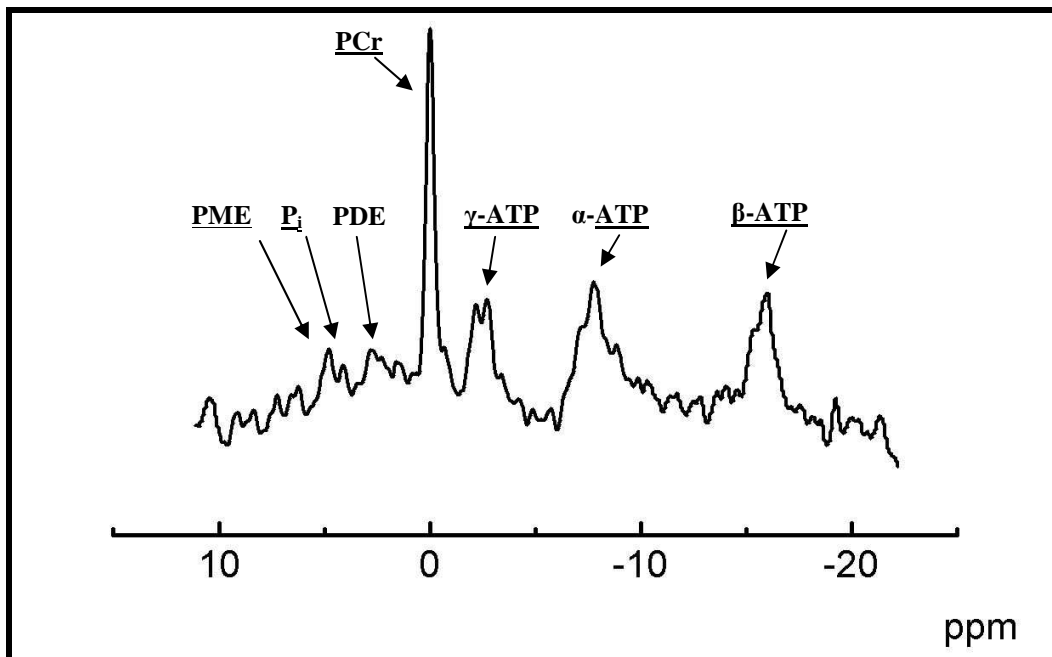


Abb. 1.12 zeigt ein repräsentatives Spektrum aus dem Herzmuskel bei einem gesunden Patienten (3D-CSI, 16x16x8)

In dem obigen ³¹P-MR Spektrum (Abb. 2.6) lassen sich 11 sogenannte Metabolitenpeaks im Bereich von -10ppm bis 20ppm, voneinander abgrenzen. Als Referenzpeak dient der Peak des Phosphokreatin (PCr). Er wird auf 0ppm festgelegt.

PME: Signal der Phosphomonoester. Hierunter fallen Phosphatprodukte im Rahmen der Glykolyse sowie Ausgangsprodukte der Zellmembransynthese.

In vivo Resonanz: 6,1 – 7,5 ppm

P_i: Signal des anorganischen Phosphats. Seine Position im Spektrum ist abhängig vom pH-Wert [81].

In vivo Resonanz: 4,5 – 5,3 ppm

2,3-DPG: Das 2,3-DPG (2,3 Diphosphoglycerat) Signal unterliegt den Peaks 1 und 2. 2,3 Diphosphoglycerat wird überwiegend in Erythrozyten gebildet. Es gilt zusammen mit den Peaks 1 und 2 als Parameter für die Blutkontamination des Spektrums.

In vivo Resonanz: ca. 5 -7 ppm [88].

PDE: Signal der Phosphodiester. Man findet diese vor allem in Zellmembranen. In vivo Resonanz: 2 – 3 ppm

PCr: Phosphokreatin dient als Energiespeicher in der Muskelzelle.
In vivo Resonanz: 0 ppm

ATP: ATP dient als Energieträger im Zellstoffwechsel. Im obigen Resonanzspektrum sind die drei Resonanzsignale der drei Phosphoratome des ATP sichtbar.
In vivo Resonanz: γ -ATP (-2 bis -4ppm); α -ATP(-8 bis -10ppm); β -ATP (-14 bis -18ppm) [87].

Die wesentlichen Metaboliten im Hinblick auf die durchgeführten Untersuchungen sind hierbei das PCr und ATP. Sie charakterisieren den kardialen Energiestatus und können mit Hilfe der ^{31}P -MRS sowohl relativ als auch absolut quantifiziert werden [8,21,79].

Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) / nuclear Overhauser effect (nOe)

Über die Qualität eines gemessenen Spektrums lässt sich anhand des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (signal-to-noise ratio, SNR) Aussagen machen. Eine Empfangsspule detektiert zusätzlich zum MR-Signal immer auch Rauschen, in welchem das ursprüngliche MR-Signal untergehen kann. Neben Bewegungsartefakten, Spulenabstand zum Untersuchungsobjekt, Magnetfeldinhomogenitäten und der Messvolumengröße, stellt die geringe Sensitivität der Phosphorkerne (^{31}P) im Gewebe, im Vergleich zu Wasserstoffkernen (^1H), das technisch schwierigste Problem dar [2,88,115,127].

Eine Verbesserung der geringen Empfindlichkeit der Phosphorkerne kann durch die Anwendung des Kern-Overhauser-Effektes (nuclear Overhauser effect, nOe) erzielt werden [19,21]. Hierbei findet durch eine Vorsättigung der Wasserstoffkerne mittels eines HF-Pulses eine Übertragung der Magnetisierung auf benachbarte Phosphoratome statt, welche nun vermehrt angeregt werden können, woraus sich eine Intensitätsverstärkung des gemessenen Phosphorsignals ergibt.

1.9. Lokalisierungstechniken in der Magnetresonanztomographie

Für den sinnvollen Einsatz der MRS in vivo ist es nötig die erhaltenen Signale räumlich zuzuordnen zu können. Durch Gradientenspulen ist es möglich das Hauptmagnetfeld

gezielt ortsabhängig zu verändern. Hieraus ergibt sich nun eine ortsabhängige Änderung der Larmorfrequenz, welche dem detektierten Signal eine Ortsinformation hinzufügt.

Bei den Lokalisierungstechniken unterscheidet man zwischen Einzelvolumen- und Mehrvolumentechniken [25,109]. Unabhängig von der Art Lokalisierungstechnik ergibt sich das Problem des *Partialvolumeneffektes*, bei dem das zu untersuchende Volumenelement (Voxel) neben verschiedenen anatomischen Strukturen nur teilweise die gewünschte Region enthält, und das Problem des *Voxel-Bleedings*, bei dem die Information des Zielvoxels durch umgebende Voxel kontaminiert wird.

1.9.1. Einzelvolumentechniken

Bei den Einzelvolumentechniken wird das Signal aus einem zuvor festgelegten Voxel detektiert. Der Vorteil hierin besteht im geringen zeitlichen sowie technischen Aufwand, der Nachteil darin, dass eine nachträgliche Änderung des festgelegten Voxels nicht möglich ist. Es existieren verschiedene Messtechniken, die im Rahmen dieser Arbeit jedoch keine Anwendung fanden. Der Vollständigkeit wegen seien diese Verfahren hier kurz aufgelistet:

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

1.9.2. Mehrvolumentechniken

Die Mehrvolumentechniken ermöglichen, im Gegensatz zu den Einzelvolumentechniken, die Aufnahme mehrerer Volumenelemente im selben Untersuchungsgang. Nach Abschluss der Datenaufnahme ist es hierbei möglich, durch Lageveränderungen des Untersuchungsvoxels, Spektren aus unterschiedlichen Aufnahmebereichen zu erhalten.

Für die ^{31}P -MRS ist vor allem das Chemical Shift Imaging (CSI, Brown 1982) von Bedeutung. Hierbei werden, um dem Signal eine Ortsabhängigkeit zu verleihen, Feldgradienten zwischen Anregung und Signalerfassung appliziert. Dies führt zu einer lokalisierten Phasenänderung. Man unterscheidet je nach Anzahl der

Phasenkodierrichtungen das 1D-, 2D-, 3D-CSI. Um die Ortsinformation des Signals zu ermitteln muss für jede Phasenkodierrichtung eine Fouriertransformation durchgeführt werden. Eine Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses wird durch die mehrmalige Aufnahme der Datenmatrix erreicht. Das klassische CSI stellt bezüglich Sensitivität den Goldstandard dar. Der Nachteil des CSI liegt in der langen Aufnahmedauer von 25 – 30 Minuten [24,96].

1.9.2.1. SLOOP

SLOOP („Spectral Localization with Optimal Pointsread Function“) [125] wurde entwickelt um das Problem der schlechten Lokalisationsfähigkeit und der geringen Sensitivität in ³¹P-MRS-Untersuchungen zu verbessern und um eine Möglichkeit zur Absolutquantifizierung zu etablieren [124]. Es baut auf dem SLIM Verfahren (siehe 1.9.2.2) auf. Zur Rekonstruktion von spektroskopischen Daten führte SLOOP erstmals das Konzept der räumlichen Antwortfunktion (spatial response function, SRF, siehe Abb. 1.13) zur Ortskodierung des Signals ein [125]. SLOOP errechnet anhand der „spatial response function“ (SRF) Qualitätskriterien, durch die Aussagen über die Genauigkeit der Lokalisation und die Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses möglich werden. Mit der SRF lässt sich abschätzen, wie stark das betrachtete Signal durch Signal aus anderen Kompartimenten verfälscht wird. Die SRF beschreibt, wie die Spins in jeder anatomischen Region, auf Basis des ¹H Bildes, zum detektierten MR-Signal beitragen. Es erlaubt somit die räumliche Auflösung eines lokalisierten Spektrums zurückzuverfolgen und direkt den Ursprung der Signalkontamination zu lokalisieren. SLOOP nutzt apriori Informationen um eine höchstmögliche Messgenauigkeit zu erzielen [75]. Im Gegensatz zu konventionellen Lokalisationsverfahren verwendet SLOOP eine Anpassung der Untersuchungsvoxel an anatomische Organgrenzen. Hierdurch wird eine Verminderung des Partialvolumeneffekts und des Voxel-Bleedings (siehe 1.9) erreicht und somit resultiert eine Verringerung der Signalkontamination durch umliegende Gewebe und Organe [75,79]. Im Vergleich zu konventionellen Lokalisationsverfahren (z.B. ISIS, DRESS, CSI, siehe 1.9) bietet SLOOP eine höhere Sensitivität. Im Vergleich zu CSI verbessert SLOOP das SNR um ca. 30% [75]. Mehrere Studien konnten die gute Reproduzierbarkeit und guten Lokalisationseigenschaften zeigen [75,79,124].

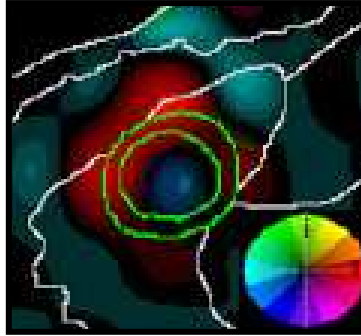


Abb. 1.13 zeigt die SRF für das Myokardkompartiment des linken Ventrikels (grüne Umrandung). Man erkennt dass Signalanteile (rot) außerhalb des betrachteten Kompartimentes zum Signal beitragen. Die Helligkeit kennzeichnet hierbei die Amplitude des Signals, die Farbe gibt die Phase (positiv bzw. negativ) des Signals an.

1.9.2.2. SLIM

Das SLIM-Verfahren (Spectroscopic Localization by Imaging) [130] beschreibt eine Möglichkeit zur Rekonstruktion spektroskopischer Daten. Hierbei wurde um die Lokalisation des Signals zu erhalten, die Ränder einzelner Kompartimente auf einem zuvor aufgenommenen Bilddatensatz mittels einer graphischen Software eingezeichnet. Eine homogene Signalverteilung in den Kompartimenten wurde angenommen. Hierdurch wird eine Beschleunigung der spektroskopischen Analyse erzielt. Für dieses Verfahren ergeben sich als Schlussfolgerung folgende Eigenschaften: Sind Kompartimente homogen, so existiert keine Kontamination aus anderen Kompartimenten. Das Ergebnis ist eine optimale Näherung.

1.9.2.3. CORRECT-SLIM

CORRECT-SLIM (Contamination Reduction in the Reconstruction with Spectral Localization by Imaging) [128,129] beruht auf dem Konzept der räumlichen Antwortfunktion (SRF) des SLOOP-Algorithmus. Mit dem bestehenden SLOOP-Verfahren und der SRF konnte in bisherigen Untersuchungen, bei der Detektion des Signals aus den Myokardkompartimenten, eine Kontamination des Signals hauptsächlich durch die Muskulatur der Brustwand festgestellt werden. Durch eine Modifikation des bestehenden SLOOP-Algorithmus soll nun mittels CORRECT-SLIM eine Kontamination aus dem Kompartiment der Brustwand reduziert werden. Hierbei wird in drei Schritten das im ersten Rechenschritt (CS 0) erhaltene Ergebnis, im Hinblick auf eine Kontaminationsreduktion aus dem Brustwandkompartiment, dreimal

neu berechnet (CS 1 – CS 3). Somit besteht CORRECT-SLIM aus vier aufeinanderfolgenden Rechenschritten (CS 0 – CS 3), die systematisch versuchen die Kontamination des Myokardsignals durch die Brustwand zu reduzieren. Die einzelnen Rechenschritte werden in der Folge mit CS0, CS1, CS2, CS3 bezeichnet. Die Auswertung für den Untersucher bleibt hierbei im Vergleich zu der bisherigen SLOOP-Auswertung gleich. Bezüglich der errechneten Absolutkonzentrationen kann es in Abhängigkeit der Phase des kontaminierenden Signals aus dem Brustwandkompartiment sowohl zu einer Reduktion der Werte (positive Phasenrichtung = positive Kontamination) als auch zu einer Erhöhung der Werte (negative Phasenrichtung = negative Kontamination) durch CORRECT-SLIM kommen.

1.10. Zielsetzung

Mit dem schnellen Siegeszug der MR-Bildgebung in der klinischen Routine im Bereich kardiologischer Fragestellungen konnte die MRS bis in die heutige Zeit hinein nicht Schritt halten. Einzig im Bereich der experimentellen Kardiologie konnte sich die ³¹P-MRS zu einer Standardmethode entwickeln [88]. Eine Weiterentwicklung mit dem Ziel der Etablierung der MRS in der klinischen Routine würde der Medizin neue Wege in Diagnostik und Patientenmonitoring ermöglichen. So wäre die Entwicklung eines kombinierten MRI/MRS-Protokolles für ein kardiales Langzeitmonitoring bei Kindern/Jugendlichen sowie bei erwachsenen Patienten mit unterschiedlichen Herzerkrankungen eine lohnende Aufgabe.

Nur sehr wenige Arbeiten konnten bisher Ergebnisse zum Energiestoffwechsel und den Verhältnissen und Konzentration im rechten Ventrikel liefern [47,90,112]. Durch die Entwicklung eines verbesserten Auswertalgorithmus [128,129] am Institut für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg könnten nun erstmals neue Aussagen hierzu möglich werden.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das neue Auswertverfahren CORRECT-SLIM (siehe 1.9.2.3), systematisch sowohl am linken als auch am rechten Ventrikel des Herzens anzuwenden und in die spektroskopische Forschung am Institut zu implementieren, um hierdurch neue Aussagen zum Energiestoffwechsel des gesamten Herzens zu erhalten bzw. die Entwicklung und Verbesserung der bisherigen Auswertverfahren im Bereich der ³¹P-MRS Untersuchungen voranzutreiben. Hierzu

wurden spektroskopische Untersuchungen am Myokard gesunder und kardial erkrankter Probanden durchgeführt. Die kardial erkrankten Patienten wiesen alle eine Hypertrophie des linken und/oder rechten Ventrikels auf, womit ein für die spektroskopische Auswertung erhöhtes Volumen zur Verfügung stand, was gerade im Hinblick auf die geringe physiologische Wandstärke des rechten Ventrikels erwünscht war und die Festlegung der Segmentationsgrenzen erleichterte.

Zusammenfassung der Ziele:

- 1.) *Verbesserung der bestehenden Quantifizierungs-Verfahren.*
- 2.) *Vergleich von CORRECT-SLIM mit bisherigen Quantifizierungsmethoden (SLOOP).*
- 3.) *Machbarkeitsstudie zur Quantifizierung des Phosphor-Energiestoffwechsels am rechten Ventrikel.*

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Technische Eigenschaften der Untersuchungsgeräte

MR - Tomograph

Alle Patientenuntersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla Ganzkörper MR-Tomographen, Siemens Magnetom Vision (Siemens Medizintechnik, Erlangen), durchgeführt. Das für die Untersuchungen verwendete Betriebssystem SunOS 4.1.4 und die Anwendersoftware waren auf dem UNIX Computersystem Sun Ultra-Sparc 20 (SUN Microsystems, Grasbrunn) installiert. Das Sende- und Empfangssystem war sowohl für Protonen- (^1H) als auch für Phosphormessungen (^{31}P) ausgelegt.

Spulensystem für die MR-Spektroskopie

Zur Anwendung kam bei allen durchgeführten ^{31}P -MR-Messungen eine doppelresonante $^{31}\text{P}/^1\text{H}$ Oberflächenspule der Firma Siemens ($^{31}\text{P}/^1\text{H}$ heart-liver Siemens Medizintechnik, Erlangen). Die Spule diente der Sendung von Hochfrequenzpulsen, sowie dem Signalempfang. Das quadratische Spulensystem bestand aus einer äußeren Quadratspule (Kantenlänge 27cm) zur Anregung der ^1H - und ^{31}P -Kerne sowie zur Detektion des ^1H -Signals und einer inneren kleineren Quadraturspule, bestehend aus einer Schmetterlings- und Ringspule (Durchmesser 12cm), zur Detektion des ^{31}P -Signals. In der äußeren Verkleidung der Spule wurden für die exakte Bestimmung der Spulenposition silikongefüllte Kunststoffschläuche in Rechteckform angebracht. Durch Aufnahme eines sagittalen und transversalen MR-Bildes konnte eine genaue Lagebestimmung der Spule zum Probanden bzw. Patienten ermittelt werden. Als externe Phosphorreferenz wurde ein mit Phenylphosphorsäure (20ml Ethanol mit 3,4 mmol/l PPA) gefülltes Röhrchen bei allen Untersuchungen mitgemessen. Das Resonanzsignal der Referenzprobe zeigte eine chemische Verschiebung von +20ppm im Spektrum und führte zu keinerlei Interferenz mit den physiologisch detektierten Resonanzsignalen.

2.2. Datenaufnahme

Vorbereitung der Messuntersuchung

Die Probanden bzw. Patienten wurden zur Minimierung von Thoraxekursionen standardmäßig in Bauchlage gelagert. Die Oberflächenspule wurde um 8cm nach links

aus der Mittellinie des Patienten heraus verschoben um so eine bessere Positionierung über dem Herzen und eine somit verbesserte Signalausbeute zu erreichen [79]. Weiterhin wurde für die Messungen ein 3-Punkt-Standard EKG am Rücken der Patienten abgeleitet.

Aufnahmesequenzen

Zur anatomischen Darstellung des Herzens diente eine EKG-getriggerte Aufnahme in der kurzen Herzachse mittels 2D-Gradientenechobildgebung (Turbo-FLASH) (FOV 400x400 mm², Schichtdicke 8mm). Nach Durchführung der Homogenisierung des Messfeldes durch ein integriertes phasensensitives Map-Shim-Programm und Durchführung einer Flipwinkelbestimmung unter Verwendung einer unlokalisierten ³¹P-FID-Sequenz, wurde die ³¹P 3D-CSI Sequenz (double-oblique-orientation, FOV 400x400x320mm³, 16x16x8 Phasenkodierschritte) durchgeführt. Zur Verbesserung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses wurden die Messungen unter Anwendung des nuclear Overhauser effects (nOe) ausgeführt [19]. Die Aufnahmedauer lag bei 30-45 Minuten.

Messprotokolle

Bei den Untersuchungen der Probanden- und Patientengruppen wurde das identische Messprotokoll verwendet.

Zur Kontrolle der korrekten Lage der Probanden auf der Spule wurden 7 MR-Übersichtsbilder (3 transversale, 2 sagittale, 2 frontale Scout Images) aufgenommen und eventuelle Lagefehler korrigiert. Die für die spätere Auswertung erforderliche Lage der Spulenposition wurde auf diesen Bildern mithilfe von Positionsmarken miterfasst. Der nächste Schritt bestand in der Einstellung der kurzen Herzachse. Hierfür wurde über ein neues Bild in transversaler Schichtführung und gleichzeitiger paralleler Schichtwahl zur langen Herzachse (linksventrikulärer Zweikammerblick) zuerst der Vier-Kammerblick ermittelt. Die kurze Herzachse wurde nun durch eine Schichtwahl parallel zur Klappenebene bestimmt. Der nächste Schritt bestand in der Messung von 48 Bildern in Kurzachsenposition. Nach Abschluss dieser Messung wurden noch zwei weitere Bilddatensätze mit jeweils 18-24 Bilder, in senkrechter Orientierung zur kurzen Herzachse, aufgenommen. Die Homogenisierung des Messfeldes wurde, wie oben beschrieben, mit Hilfe eines automatischen phasensensitiven Map-Shim-Programms ausgeführt. Nach Umstellung des Spulensystems auf die Phosphorfrequenz wurde die

erste Flipwinkelstudie durchgeführt. Mit der Aufnahme des 3D-CSI Datensatzes wurde nach Übernahme der exakten Schichtorientierung aus den zuvor akquirierten anatomischen Kurzachsenbildern begonnen. Zum Ausschluss einer Positionsänderung des Probanden während der Untersuchung wurden zur Lagekontrolle abschließend noch einmal die Aufnahmen in der kurzen Herzachse mit der ^1H Spule wiederholt. Alle Untersuchungen fanden unter Ausnutzung des nuclear Overhauser effects (nOe) statt.

2.3. Datennachverarbeitung (Postprocessing)

Die weitere Bearbeitung der akquirierten Daten erfolgte separat auf einem Sun Sparc Station 20 und einem handelsüblichen PC mit Linuxbetriebssystem (Pentium 4, 2,4 GHz). Mittels ftp (file transport program) wurden die erhaltenen Rohdaten auf den Auswertecomputer übertragen. Für die Absolutquantifizierung der Phosphormetaboliten war eine Unterteilung (Segmentation) der Kurzachsenbilder in anatomische Kompartimente nötig [79]. Zur Segmentation der Bilddaten wurde eine auf IDL (Interactive Data Language, Research System) basierende spezielle Software verwendet [51,66,104]. Als Auswerteverfahren kamen das auf dem SLOOP-Algorithmus [75,125] basierende CORRECT-SLIM Verfahren [128,129] und die AMARES Fit-Routine [122] zur Anwendung. Die mit Hilfe von AMARES berechneten Signalamplituden wurden mittels der Tabellenkalkulation MS Excel (Microsoft Inc.) auf mmol/kg wet weight (Nassgewicht) korrigiert und beziehen sich auf das gesamte Myokard des linken respektive rechten Ventrikels. Für die Bestimmung der Absolutkonzentrationen wurde das Signal aus der Referenzprobe benutzt [79].

Segmentation

Der Hauptvorteil von CORRECT-SLIM liegt wie bei SLOOP in der Anpassung der Untersuchungsvoxel an die anatomischen Organgrenzen. Die Segmentierung der Organgrenzen wurde mittels der zuvor erwähnten IDL-basierten Auswertesoftware [51,66,104] mit Hilfe einer Computermaus eingezeichnet. Die hierfür benutzten ^1H Bilder lagen als dark-blood oder bright-blood Aufnahmen vor.

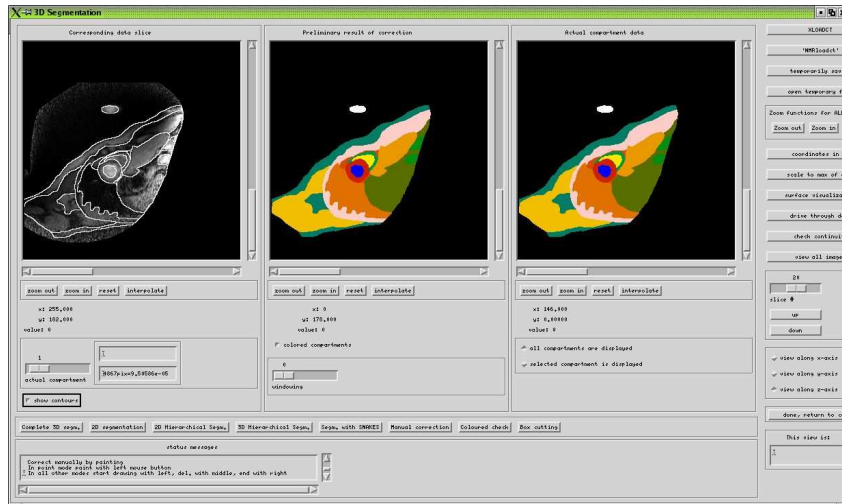


Abb. 2.1: Oberfläche für die manuelle Segmentierung der einzelnen Kompartimente.

Der Bearbeitungsbereich umfasste hierbei 8 Schichten im Bereich des gesamten Myokards sowie 2 zusätzliche Schichten ober- und unterhalb des Herzens. Die Segmentation wurde einmal mit 12 Kompartimenten und einmal mit 13 Kompartimenten erstellt. Der Unterschied zwischen diesen beiden Segmentierungen bestand in der zusätzlichen Segmentierung des Myokards des rechten Ventrikels. So enthielt eine Segmentierung mit 12 Kompartimenten bisher lediglich ein Kompartiment mit der Bezeichnung für das Blut des rechten Ventrikels, das sowohl das Myokard, als auch das Blut innerhalb des Ventrikels umfasste. Die folgenden Abbildungen sollen den Unterschied in der Segmentation (12 Kompartimente vs. 13 Kompartiment) illustrieren.

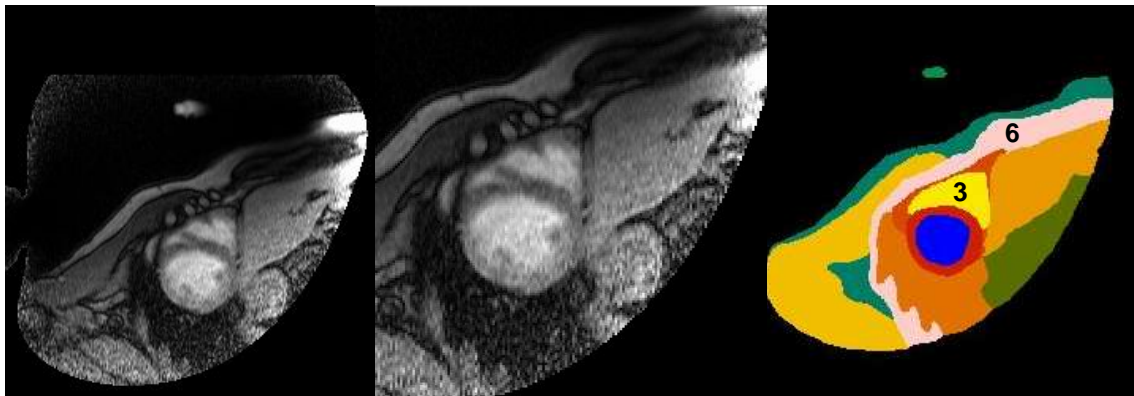


Abb. 2.2 zeigt eine Schicht der Schnittbilder in der kurzen Herzachse eines gesunden Probanden, die für die Segmentation verwendet wurden. Die Segmentation enthält 12 Kompartimente. Das Kompartiment 3 hat hierbei die gelbe Farbe, das Kompartiment 6 ist in rosa dargestellt. Das Kompartiment 12 (Referenzprobe) ist hier in grüner Farbe außerhalb des Thorax dargestellt.

<u>1</u>	LV-Blutvolumen	<u>7</u>	Haut / Fettgewebe
<u>2</u>	LV-Myokard	<u>8</u>	Perikardiales Fettgewebe
<u>3</u>	RV-Blutvolumen (<i>bisher RV-Blut und -Myokard</i>)	<u>9</u>	Lunge
<u>4</u>	Ausflusstrakt / Vorhöfe	<u>10</u>	Bauchorgane / Fettgewebe
<u>5</u>	Leber	<u>11</u>	Schultermuskulatur
<u>6</u>	Rippen-/ Brustmuskulatur	<u>12</u>	Referenzprobe

Tab. 2.1: Bisherige Zuteilung der Kompartimente zur Segmentation. Das Kompartiment 3 (RV-Blutvolumen) umfasste bisher sowohl das Blutvolumen innerhalb des rechten Ventrikels als auch seinen Myokardanteil.

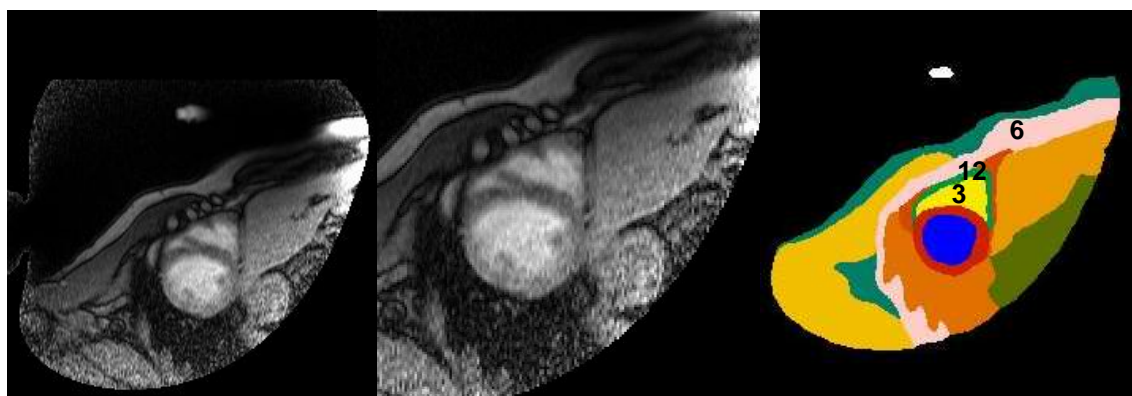


Abb. 2.3 zeigt die gleiche Schicht desselben Probanden wie in Abb. 2.2. Die Segmentation enthält 13 Kompartimente. Das zusätzliche Kompartiment „Muskulatur rechter Ventrikel“(12) ist hier in grüner Farbe dargestellt. Die Referenzprobe erhält nun die Kompartimentnummer 13 (weiße Farbe). Für eine genaue Zuordnung der einzelnen Kompartimente siehe Bildbeilage 1.

<u>1</u>	LV-Blutvolumen	<u>7</u>	Haut / Fettgewebe
<u>2</u>	LV-Myokard	<u>8</u>	Perikardiales Fettgewebe
<u>3</u>	RV-Blutvolumen	<u>9</u>	Lunge
<u>4</u>	Ausflusstrakt / Vorhöfe	<u>10</u>	Bauchorgane / Fettgewebe
<u>5</u>	Leber	<u>11</u>	Schultermuskulatur
<u>6</u>	Rippen-/ Brustmuskulatur	<u>12</u>	RV-Myokard
		<u>13</u>	Referenzprobe

Tab. 2.2: Die neue Einteilung mit 13 Kompartimenten enthält als weiteres Kompartiment das Myokard des rechten Ventrikels (Kompartiment 12).

CORRECT-SLIM Berechnung

Um die CORRECT-SLIM Berechnung zu beginnen, benötigt das Auswerteverfahren Vorinformationen. Diese Vorinformationen werden dem Verfahren durch die

Erzeugung eines Treat-File bereitgestellt. Hierin sind die Informationen zu T1 Werten der jeweiligen Kompartimente, nOe, der Spulenart und dem Flipwinkel enthalten. Nach den Auswertungsdurchläufen mit CORRECT-SLIM werden die Daten für die Metaboliten PCr, γ -ATP, β -ATP mit der automatischen AMARES Fit-Routine absolutquantifiziert. Für die Absolutquantifizierungen von ATP wurden in dieser Arbeit die Metabolitenkonzentrationen von γ -ATP zugrunde gelegt.

2.3.1. AMARES

Für die Auswertung der CORRECT-SLIM Ergebnisse wurde die AMARES Fit-Routine mit integriertem prior knowledge (Vorwissen) verwendet. AMARES (advanced method for accurate, robust, and efficient spectral fitting) [122] ist ein iteratives Verfahren, welches sich nach Eingabe von Vorinformationen (prior knowledge) in mehreren Rechenschritten der Lösung nähert. Es wird auf der graphischen Oberfläche Magnetic Resonance User Interface (MRUI) angewandt.

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

Abb. 2.4 zeigt das für die Untersuchungen verwendete prior knowledge der AMARES Fit-Routine.



Abb. 2.5: AMARES Oberfläche zur Absolutquantifizierung der Metabolitenspektren.

2.4. Qualitätskriterien der Absolutquantifizierung

Von Kienlin et al. (1991) [125] führte für die Absolutquantifizierung von Phosphormetaboliten mittels SLOOP zwei unabhängige Qualitätsparameter ein. Diese erlauben eine objektive Abschätzung der Güte des Verfahrens anhand von Zahlenwerten. Diese Qualitätsparameter werden bei CORRECT-SLIM weiterhin als Qualitätskriterien benutzt. Hierbei handelt es sich um das „Localization criterion“, und die „Efficiency“. CORRECT-SLIM benutzt als weiteren Qualitätsparameter die „Kontamination“ aus dem Brustwandkompartiment in Bezug auf das Myokard.

2.4.1. Lokalisationskriterium (Localization criterion)

Es ermöglicht anhand eines Zahlenwertes die Abschätzung der maximalen Kontamination des detektierten Signals durch Signal aus anderen Gebieten. Je kleiner das Localization criterion, desto geringer ist die Kontamination des detektierten Signals durch Signale aus anderen Bereichen.

2.4.2. Empfindlichkeitskriterium (Efficiency)

Die Efficiency beschreibt mittels eines Zahlenwertes den Signalverlust, der bei der Lokalisation des Signals durch eine bestimmte Lokalisationstechnik verloren geht. Je größer der Zahlenwert der Efficiency, desto besser ist die Ausschöpfung des Signals und damit die Sensitivität der verwendeten Technik.

2.4.3. Kontamination aus der Brustwand

CORRECT-SLIM ermöglicht anhand eines Zahlenwertes die Abschätzung der Kontamination des Myokardsignals durch Signal aus dem Kompartiment der Brustwand. Je größer der Zahlenwert desto höher ist die Kontamination aus muskulären Brustwandanteilen. CORRECT-SLIM versucht systematisch in vier aufeinanderfolgenden Rechenschritten die Kontamination zu reduzieren.

```
local Lokalisation criterion: Max absolute contamination of | by -
----- -lvBl -lvMy -rvBl -Ausf -Ripp -Lebe -Haut -peri -Lung -Bauc -Schu -Refe
-lvBl 1.026 0.395 0.356 0.070 0.625 0.141 0.853 0.354 0.224 0.079 0.013 0.002
-lvMy 0.543 1.050 0.719 0.168 1.123 0.249 1.334 0.754 0.330 0.107 0.018 0.004
-rvBl 0.098 0.255 1.014 0.107 0.482 0.168 0.564 0.327 0.079 0.030 0.003 0.004
-Ausf 0.122 0.241 0.518 1.007 0.597 0.225 0.880 0.474 0.109 0.047 0.009 0.003
-Ripp 0.069 0.127 0.134 0.083 1.026 0.206 1.525 0.260 0.131 0.045 0.015 0.005
-Lebe 0.030 0.066 0.160 0.048 0.331 1.003 0.309 0.203 0.042 0.106 0.003 0.001
-Haut 0.011 0.021 0.020 0.010 0.102 0.030 1.026 0.033 0.023 0.007 0.002 0.001
-peri 0.218 0.359 0.416 0.369 1.351 0.504 1.953 1.103 0.273 0.111 0.023 0.007
-Lung 0.096 0.200 0.112 0.045 0.541 0.079 0.429 0.261 1.002 0.070 0.014 0.001
-Bauc 0.026 0.056 0.064 0.030 0.138 0.381 0.185 0.107 0.139 1.001 0.007 0.001
-Schu 0.041 0.059 0.039 0.028 0.600 0.066 1.153 0.087 0.165 0.054 1.001 0.001
-Refe 0.026 0.055 0.125 0.060 0.291 0.110 0.652 0.171 0.043 0.047 0.002 1.005
```

Abb. 2.6: Kontamination des Myokardsignals aus dem linken Ventrikel (lvMy) durch muskuläre Anteile aus der Brustwand (Ripp).

2.5. Probanden und Patienten

Ziel der Studie war es CORRECT-SLIM erstmals an einem größeren Probanden- und Patientenkollektiven zu evaluieren. Es sollte untersucht werden, inwieweit die CORRECT-SLIM Ergebnisse im Vergleich zu Ergebnissen aus bisherigen Auswertungen mit SLOOP vergleichbar sind (Probandenkollektiv II). Weiterhin sollte untersucht werden, ob durch die Reduktion der Brustwandkontamination durch CORRECT-SLIM, eine verbesserte Qualität in der Absolutquantifizierung erreicht werden kann. Durch die zu erwartende Verringerung der Signalkontamination mittels CORRECT-SLIM sollte die Auswirkung auf die Detektion spektroskopischer Information aus dem rechten Ventrikel untersucht werden (Probandenkollektiv III, Patientenkollektiv II (HHD), Patientenkollektiv III (AS)). Im Rahmen einer initialen Studie wurden erste Untersuchungen mit CORRECT-SLIM zum kindlichen Energiestoffwechsel des Herzens bei den seltenen Kardiomyopathien (HCM, DCM) im Kindes-/ Jugendalter durchgeführt (Patientenkollektiv I).

Für alle durchgeführten Untersuchungen bestand eine Genehmigung der Ethikkommission der Universität Würzburg. Die Patienten und Probanden wurden vor

der Untersuchung über den Untersuchungsgang und eventuelle Risiken aufgeklärt. Es wurde die schriftliche Zustimmung zur Untersuchung eingeholt. Unabhängig von der Art der Studie galten folgende generelle Ausschlusskriterien:

- Ferromagnetische Materialien im oder am Körper
- Implantierte elektronische Geräte
- Schwangerschaft
- Klinisch instabiler Zustand oder Platzangst

Probandenkollektiv I

Untersucht wurden 4 gesunde Jugendliche (1 weiblich, 3 männlich) im Alter von 15-16 Jahren ($15,5 \pm 0,6$ Jahre (MW \pm SD)) ohne bekannte Herzerkrankung in der Vorgeschichte und mit unauffälligem EKG-Befund. Diese Gruppe diente als Vergleichsgruppe zur Patientengruppe I.

Patientenkollektiv I (HCM, DCM)

Es wurden insgesamt 4 männliche Jugendliche im Alter von 13-20 Jahren ($16,8 \pm 2,9$ Jahre (MW \pm SD)) untersucht. In zwei Fällen bestand eine primäre hypertrophe Kardiomyopathie, in einem Fall eine primäre dilatative Kardiomyopathie und in einem Fall eine sekundäre hypertrophe Kardiomyopathie im Rahmen eines langjährigen Hypertonus. Ein echokardiografischer Nachweis einer Myokardhypertrophie sowie Ausschluss eines Vitium congenitum dienten als Einschlusskriterien zur Studie.

Probandenkollektiv II

Es wurden insgesamt 30 gesunde Probanden im Alter von 21-67 Jahren ($40,7 \pm 16,2$ Jahre (MW \pm SD)) mit konventionellem 3D-CSI untersucht. In der Probandengruppe befanden sich 12 Frauen im Alter von 21-64 Jahren ($37,7 \pm 17,2$ Jahren (MW \pm SD)) und 18 Männer im Alter von 23-67 Jahren ($42,7 \pm 15,6$ Jahre (MW \pm SD)). Die Einschlusskriterien für diese Probandengruppe waren:

- keine kardialen Erkrankungen in der medizinischen Vorgeschichte
- keine Medikation für den Bereich des Herzkreislaufsystems
- arterieller Blutdruck $\leq 140/90$ mmHG

Wandbewegungsstörungen im Hinblick auf eine bisher unerkannte koronare Herzkreislaufkrankheit wurden im Rahmen von Voruntersuchungen ausgeschlossen.

Für die Untersuchungen zur Altersabhängigkeit der Phosphormetaboliten erfolgte weiterhin eine Zuordnung der Probanden zu zwei Gruppen. Altersgrenze für die Zuteilung in die Gruppen war hierbei ein Alter von 40 Jahren. Die Gruppe < 40 Jahre umfasste 16 Probanden ($27,1 \pm 4,9$ Jahre (MW \pm SD), 7 weiblich, 9 männlich), die Gruppe > 40 Jahre bestand aus 14 Probanden ($56,3 \pm 8,2$ Jahre (MW \pm SD), 5 weiblich, 9 männlich).

Patientenkollektiv II (HHD)

Insgesamt wurden 10 Patienten (3 weiblich, 7 männlich) im Alter von 39-76 Jahren ($57,2 \pm 11$ Jahre (MW \pm SD)) mit sekundärer hypertrophischer Kardiomyopathie im Stadium NYHA 0 untersucht. Einschlusskriterien waren ein seit mindestens zwei Jahren bestehender arterieller Bluthochdruck und eine signifikante Größenzunahme der linksventrikulären Masse in der MR-Bildgebung. Die Auswahl der Patienten für die Studie erfolgte nach Beurteilung der CINE- und spektroskopischen Bildinformation, im Hinblick auf die Möglichkeit der manuellen Segmentierbarkeit des rechten Ventrikels.

Patientenkollektiv III (AS)

Untersucht wurden 8 Patienten (3 weiblich, 5 männlich) im Alter von 58-82 Jahren ($69,1 \pm 8,7$ Jahre (MW \pm SD)) mit Aortenklappenstenose. Einschlusskriterien waren eine schwere Aortenklappenstenose (Klappenöffnungsfläche $< 0,7 \text{ cm}^2$) mit geplanten Aortenklappenersatz. Die Auswahl der Patienten für die Studie erfolgte nach Beurteilung der CINE- und spektroskopischen Bildinformation, im Hinblick auf die Möglichkeit der manuellen Segmentierbarkeit des rechten Ventrikels.

Probandenkollektiv III

Für die Untersuchungen zur Absolutquantifizierung der Phosphormetaboliten am rechten Ventrikel wurden 20 gesunde Probanden untersucht, bei denen eine manuelle Segmentierbarkeit des rechten Ventrikels erfolgversprechend erschien. Unter den 20 Probanden ($48,8 \pm 13,9$ Jahre (MW \pm SD)) fanden sich 7 weibliche und 13 männliche Probanden. Es galten dieselben Einschluss-/Ausschlusskriterien wie für die Probandengruppe II.

2.6. Statistische Auswertung

Alle gezeigten Daten wurden als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) aufgeführt, soweit nicht anders gekennzeichnet. Die Angaben, der in dieser Arbeit aufgeführten Absolutkonzentrationen für PCr und γ -ATP, beziehen sich auf die Einheit mmol/kg wet weight. Zum Vergleich der Ergebnisse der Messmethoden SLOOP und CORRECT-SLIM wurde die Auswertung nach Bland und Altman [15] verwendet.

Für die statistische Analyse im Hinblick auf Unterschiede zwischen den verschiedenen Probanden- und Patientenkollektive wurde der Mann-Whitney-U-Test für zwei unverbundene Stichproben sowie der Kruskal-Wallis Test für mehr als zwei unverbundene Stichproben auf der Statistikoberfläche SPSS (Vers. 14.0) benutzt. Ein Wert $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen. Die Posthoc-Analyse für den Kruskal-Wallis Test erfolgte mittels des Mann-Whitney-U Testes. Das Signifikanzniveau ($p < 0,05$) wurde mittels Bonferroni-Korrektur angepasst auf ein Signifikanzniveau $p < 0,0167$ (Vergleich der Gruppen Probanden, Patienten (HHD) und Patienten (AS)). Die Erstellung der Regressionsdiagramme sowie der Spektren in dieser Arbeit erfolgte mit dem Statistikprogramm Microcal Origin 4.1.

3. ERGEBNISSE

3.1. Untersuchung des kardialen Energiestoffwechsels bei Jugendlichen

Ziel der Untersuchungen war es Aussagen über den Energiestoffwechsel des Herzens bei den seltenen Kardiomyopathien (HCM, DCM) im Kindes-/ Jugendalter zu erhalten, sowie erste Untersuchungen mit CORRECT-SLIM als Instrument zur Absolutquantifizierung von Phosphormetaboliten durchzuführen. Hierzu wurden vier jugendliche Patienten und eine altersadaptierte Vergleichsgruppe mit vier herzgesunden Jugendlichen für die Untersuchungen herangezogen.

3.1.1. Morphologie- und Funktionsparameter des linken Ventrikels

Für beide Kollektive wurde ein kombiniertes MR-Bildgebungs- und Spektroskopieprotokoll ausgewertet. Die semiquantitative Auswertung der linksventrikulären (LV) Morphologie- und Funktionsparameter wurde mit Hilfe der ARGUS-Software (Version VB31B; Siemens Erlangen, Deutschland) durchgeführt und ergab folgende in Tab. 3.1 und Tab. 3.2 zusammengefasste Werte.

MRI (LV)	<u>Alter</u> (Jahre)	<u>KOF</u> (m ²)	<u>Masse</u> [g/m ²]	<u>EDV</u> [ml/m ²]	<u>ESV</u> [ml/m ²]	<u>SV</u> [ml/m ²]	<u>HZV</u> [l/min/m ²]	<u>EF</u> [%]
<i>Patient</i>								
1 (DCM)	17	1,87	153	170	125	45	3,3	27
2 (HCM)	15	1,75	134	73	24	49	3,4	67
3 (HCM)	20	1,63	200	74	19	55	4,8	75
4 (HCM)	13	1,75	103	77	24	53	4,2	69
MW ± SD	16,8 ± 2,9	1,75 ± 0,10	147 ± 41	98 ± 48	48 ± 51	50 ± 5	3,9 ± 0,7	59 ± 22

*p < 0,05

Tab. 3.1: MR-Bildgebung: Morphologische und funktionelle Parameter der Patientengruppe I.

MRI (LV)	<u>Alter</u> (Jahre)	<u>KOF</u> (m ²)	<u>Masse</u> [g/m ²]	<u>EDV</u> [ml/m ²]	<u>ESV</u> [ml/m ²]	<u>SV</u> [ml/m ²]	<u>HZV</u> [l/min/m ²]	<u>EF</u> [%]
<i>Proband</i>								
1	15	1,61	83	58	17	41	4,1	71
2	15	1,74	92	58	28	30	3,0	52
3	16	1,75	120	88	21	66	6,6	76
4	16	1,88	93	76	23	54	5,4	71
MW ± SD	15,5 ± 0,6	1,75 ± 0,11	97 ± 16	70 ± 15	22 ± 4	48 ± 16	4,8 ± 1,6	67 ± 10

*p < 0,05

Tab. 3.2: MR-Bildgebung: Morphologische und funktionelle Parameter der Probandengruppe I.

Nach Auswertung der morphologischen und funktionellen Parameter des linken Ventrikel mittels des Mann-Whitney-U Testes zeigte sich eine mit $147 \pm 41\text{g}$ erhöhte LV-Masse (normalisiert zur KOF) der kranken Jugendlichen im Vergleich zu $97 \pm 16\text{g}$ LV-Masse bei den gesunden Jugendlichen ($p=0,057$; Grenzwertsignifikanz). Die beiden Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Körperoberfläche (KOF) sowie den weiteren funktionellen Parametern. Bei einem der Patienten konnte eine dilatative Form der Kardiomyopathie bei einem enddiastolischen Volumen von 170ml und einem endsystolischen Volumen von 125ml bezogen auf den linken Ventrikel bestätigt werden.

3.1.2. ³¹P-MR-Spektroskopie mit CORRECT-SLIM am linken Ventrikel

Die spektroskopische Auswertung wurde für die Metaboliten PCr und γ -ATP bei beiden Kollektiven mittels CORRECT-SLIM durchgeführt, die Absolutquantifizierung erfolgte mittels AMARES. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Mann-Whitney-U Test.

CORRECT-SLIM – CS0 Schritt

CS0 bezeichnet den ersten Rechenschritt der CORRECT-SLIM-Auswertung. Die Ergebnisse für die Phosphormetaboliten und ihr Verhältnis sind in Tab. 3.3 wiedergegeben.

CS0	PCr [mmol/kg]	γ -ATP [mmol/kg]	PCr/ γ -ATP	CS0	PCr [mmol/kg]	γ -ATP [mmol/kg]	PCr/ γ -ATP
<i>Patient</i>				<i>Proband</i>			
1 (DCM)	9,1	5,3	1,73	1	7,6	3,0	2,56
2 (HCM)	6,9	5,4	1,29	2	12,0	5,0	2,41
3 (HCM)	8,5	5,5	1,56	3	10,3	3,7	2,74
4 (HCM)	7,2	3,2	2,24	4	6,4	3,2	2,03
MW \pm SD	7,9 \pm 1,0	4,8 \pm 1,1	1,70 \pm 0,40	MW \pm SD	9,1 \pm 2,5	3,7 \pm 0,9	2,44 \pm 0,30

* $p < 0,05$

Tab. 3.3: Absolutwerte und Verhältnis der Phosphormetaboliten für den linken Ventrikel nach CS0.

Nach Auswertung der CS0 Ergebnisse mittels Mann-Whitney-U Test zeigte sich eine Reduktion des PCr/ γ -ATP Verhältnis der kranken Jugendlichen ($1,70 \pm 0,40$) im Vergleich zu den gesunden Jugendlichen ($2,44 \pm 0,30$; $p=0,057$). Weiterhin lässt sich im Vergleich zu den gesunden Jugendlichen bei den Patienten eine Tendenz zur Reduktion

von PCr ($9,1 \pm 2,5$ mmol/kg vs. $7,9 \pm 1,0$ mmol/kg; $p=0,69$) und zur Erhöhung von γ -ATP ($3,7 \pm 0,9$ mmol/kg vs. $4,8 \pm 1,1$ mmol/kg; $p=0,11$) erkennen.

CORRECT-SLIM – CS1 Schritt

Nach Berechnung der Ergebnisse aus CS0, verwendet CORRECT-SLIM die erhaltenen Informationen und versucht in einem nächsten Schritt die Kontamination aus den Brustwandarealen zu reduzieren. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.4 zusammengefasst.

CS1	PCr [mmol/kg]	γ -ATP [mmol/kg]	PCr/ γ -ATP	CS1	PCr [mmol/kg]	γ -ATP [mmol/kg]	PCr/ γ -ATP
<i>Patient</i>				<i>Proband</i>			
1 (DCM)	5,6	3,5	1,59	1	4,5	2,9	1,55
2 (HCM)	6,8	5,0	1,36	2	7,1	3,8	1,89
3 (HCM)	5,4	5,2	1,05	3	5,3	2,2	2,43
4 (HCM)	7,4	5,0	1,50	4	8,5	4,0	2,11
MW \pm SD	6,3 \pm 1,0	4,6 \pm 0,8	1,38 \pm 0,24	MW \pm SD	6,4 \pm 1,8	3,2 \pm 0,9	1,99 \pm 0,37

* $p < 0,05$

Tab. 3.4: Absolutwerte und Verhältnis der Phosphormetaboliten für den linken Ventrikel nach CS1.

Die Ergebnisse aus CS1 zeigen im Vergleich zu den Ergebnissen aus CS0 eine Reduktion der PCr-Werte im Mittel von 19% ($7,9 \pm 1,0$ mmol/kg vs. $6,3 \pm 1,0$ mmol/kg) bei den kranken Jugendlichen und von 24% im Mittel bei den gesunden Jugendlichen ($9,1 \pm 2,5$ mmol/kg vs. $6,4 \pm 1,8$ mmol/kg). Für die Absolutwerte von γ -ATP zeigt sich im Mittel eine Zunahme von 2% bei den kranken Jugendlichen ($4,8 \pm 1,1$ mmol/kg vs. $4,6 \pm 0,8$ mmol/kg) und eine Reduktion von 13% im Mittel bei den gesunden Jugendlichen ($3,7 \pm 0,9$ mmol/kg vs. $3,2 \pm 0,9$ mmol/kg). Die Werte für das Verhältnis von PCr/ γ -ATP erfuhren im Mittel eine Reduktion von 17% sowohl bei den kranken Jugendlichen ($1,71 \pm 0,40$ vs. $1,38 \pm 0,24$) als auch bei den gesunden Jugendlichen ($2,44 \pm 0,30$ vs. $1,99 \pm 0,37$).

Nach Auswertung der Absolutwerte der beiden Kollektive aus CS1 zeigt sich gerade keine signifikante Erniedrigung des PCr/ γ -ATP Verhältnisses bei den kranken Jugendlichen im Vergleich zum gesunden Vergleichskollektiv ($1,38 \pm 0,24$ vs. $1,99 \pm 0,37$; $p=0,057$) sowie eine nicht signifikante Erhöhung des γ -ATP des kranken Kollektives im Vergleich zum Gesunden ($4,6 \pm 0,8$ mmol/kg vs. $3,2 \pm 0,9$ mmol/kg; $p=0,11$). Die Mittelwerte für PCr hingegen zeigen eine starke Annäherung ($6,3 \pm 1,0$ mmol/kg vs. $6,4 \pm 1,8$ mmol/kg; $p=0,89$).

CORRECT-SLIM – CS2 Schritt

Die Informationen aus CS1 wurden in CS2 benutzt um die Kontamination aus der Brustwand weiter zu reduzieren. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.5 zusammengestellt.

CS2	PCr [mmol/kg]	γ-ATP [mmol/kg]	PCr/γ-ATP	CS2	PCr [mmol/kg]	γ-ATP [mmol/kg]	PCr/γ-ATP
<i>Patient</i>				<i>Proband</i>			
1 (DCM)	5,4	3,4	1,58	1	4,2	3,0	1,42
2 (HCM)	6,8	5,0	1,37	2	6,8	3,7	1,82
3 (HCM)	5,7	5,2	1,09	3	5,5	2,3	2,40
4 (HCM)	7,8	5,1	1,54	4	7,7	3,9	2,01
MW \pm SD	6,4 \pm 1,1	4,7 \pm 0,8	1,40 \pm 0,22	MW \pm SD	6,1 \pm 1,5	3,2 \pm 0,7	1,91 \pm 0,41

*p < 0,05

Tab. 3.5: Absolutwerte und Verhältnis der Phosphormetaboliten für linken Ventrikel nach der CS2-Auswertung.

Die Absolutwerte für PCr stiegen im Vergleich von CS1 zu CS2 im Mittel um 2% bei den kranken Jugendlichen (6,3 \pm 1,0 mmol/kg vs. 6,4 \pm 1,1 mmol/kg) und sanken bei den gesunden Jugendlichen im Mittel um weitere 4% (6,4 \pm 1,8 mmol/kg vs. 6,1 \pm 1,5 mmol/kg). Bei den Werten für γ -ATP zeigte sich im Mittel kein Anstieg bzw. keine Reduktion (4,6 \pm 0,8 mmol/kg vs. 4,7 \pm 0,8 mmol/kg) für die kranken Jugendlichen. Bei den gesunden Jugendlichen stiegen die Werte im Mittel um 1% (3,2 \pm 0,9 mmol/kg vs. 3,2 \pm 0,7 mmol/kg). Die Werte für das PCr/ γ -ATP Verhältnis stiegen beim kranken Kollektiv im Mittel um 2% (1,38 \pm 0,24 vs. 1,40 \pm 0,22) und sank bei den gesunden Probanden im Mittel um 5% (1,99 \pm 0,37 vs. 1,91 \pm 0,41).

Die Auswertung der Ergebnisse ergab eine weiterhin bestehende Erniedrigung des PCr/ γ -ATP Verhältnisses bei den kranken Jugendlichen im Vergleich zu den gesunden Probanden (1,40 \pm 0,22 vs. 1,91 \pm 0,41; p=0,11) sowie des γ -ATP-Wertes der kranken Jugendlichen im Vergleich zu den Gesunden (4,7 \pm 0,8 mmol/kg vs. 3,2 \pm 0,7 mmol/kg; p=0,11). Für die PCr-Konzentrationen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (p=0,69).

CORRECT-SLIM – CS3 Schritt

Die Informationen aus CS2 wurden in CS3 benutzt um die Kontamination aus der Brustwand weiter zu reduzieren. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.6 zusammengestellt.

CS3	PCr [mmol/kg]	γ-ATP [mmol/kg]	PCr/γ-ATP	CS3	PCr [mmol/kg]	γ-ATP [mmol/kg]	PCr/γ-ATP
<i>Patient</i>				<i>Proband</i>			
1 (DCM)	5,4	3,4	1,57	1	4,1	3,0	1,38
2 (HCM)	7,1	5,0	1,41	2	7,1	3,6	1,96
3 (HCM)	5,9	5,2	1,13	3	5,8	2,4	2,46
4 (HCM)	8,1	5,1	1,58	4	7,3	3,7	1,97
MW \pm SD	6,6 \pm 1,2	4,7 \pm 0,9	1,42 \pm 0,21	MW \pm SD	6,1 \pm 1,5	3,2 \pm 0,6	1,94 \pm 0,44

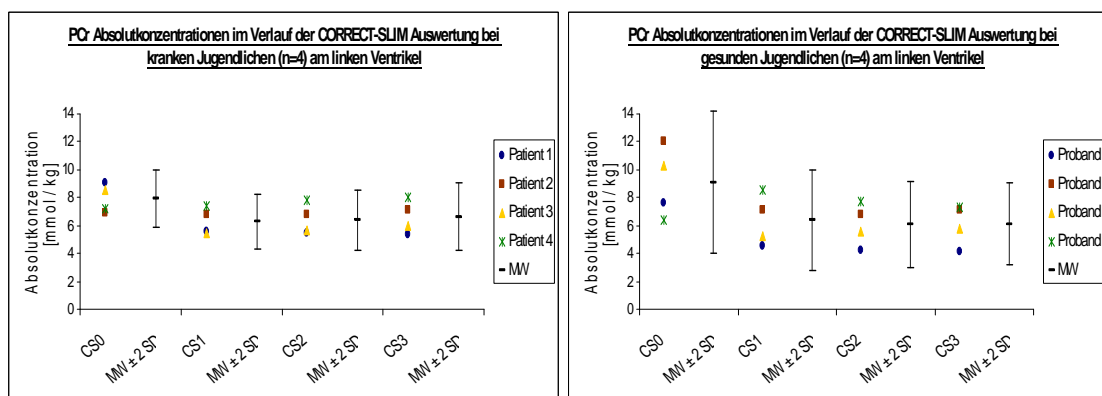
*p < 0,05

Tab. 3.6: Absolutwerte und Verhältnis der Phosphormetaboliten für den linken Ventrikel nach CS3.

Die Werte für PCr stiegen in diesem Durchlauf bei dem kranken Kollektiv im Mittel noch einmal um 2% ($6,4 \pm 1,1$ mmol/kg vs. $6,6 \pm 1,2$ mmol/kg), beim gesunden Kollektiv blieben die PCr-Werte im Mittel konstant ($6,1 \pm 1,5$ mmol/kg vs. $6,1 \pm 1,5$ mmol/kg). Für die Absolutwerte von γ -ATP ergab sich für die kranken Jugendlichen im Mittel keine Änderung ($4,7 \pm 0,8$ mmol/kg vs. $4,7 \pm 0,9$ mmol/kg). Für das gesunde Vergleichskollektiv zeigte sich im Mittel eine Reduktion von 1% ($3,2 \pm 0,7$ mmol/kg vs. $3,2 \pm 0,6$ mmol/kg). Die Werte für das PCr/ γ -ATP Verhältnis stiegen bei den kranken Jugendlichen im Mittel um 2% ($1,40 \pm 0,22$ vs. $1,42 \pm 0,21$), bei den gesunden Probanden im Mittel um 1% ($1,91 \pm 0,41$ vs. $1,94 \pm 0,44$).

Die Auswertung der Ergebnisse bestätigte die bestehenden Unterschiede für γ -ATP ($4,7 \pm 0,9$ mmol/kg vs. $3,2$ mmol/kg; p=0,11) und PCr/ γ -ATP ($1,42 \pm 0,21$ vs. $1,94 \pm 0,44$; p=0,2) zwischen den beiden Kollektiven. Für die PCr-Werte zeigte sich weiterhin kein signifikanter Unterschied ($6,6$ mmol/kg vs. $6,1$ mmol/kg; p=0,89).

CORRECT-SLIM (CS0 – CS3)



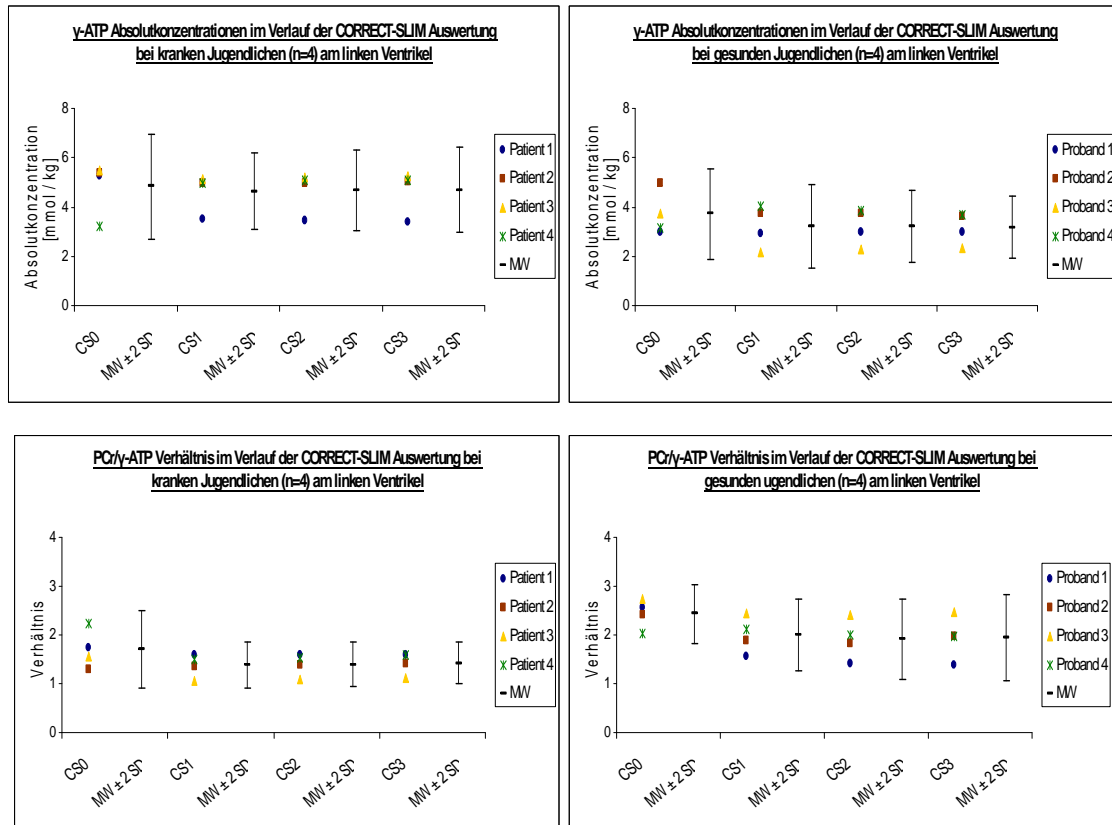


Abb. 3.1 Änderung der Konzentrationen von PCr, γ -ATP und PCr/ γ -ATP im Verlauf CS0 – CS3 am linken Ventrikel für Patientengruppe I und Probandengruppe I. Zu den Einzelwerten ist der zugehörige Mittelwert mit der zweifachen Standardabweichung aufgetragen (MW \pm 2 SD).

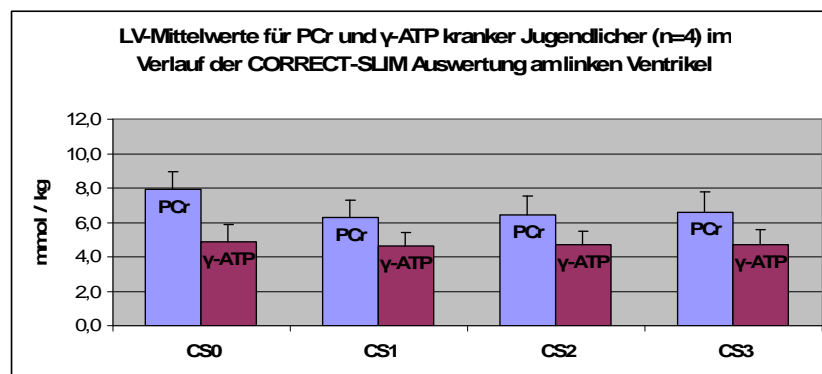


Abb. 3.2: MW \pm SD der Absolutkonzentrationen von PCr und γ -ATP der kranken Jugendlichen

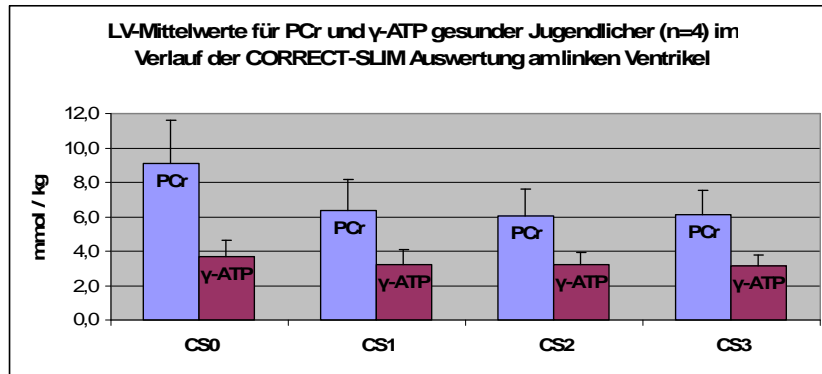


Abb. 3.3: MW \pm SD der Absolutkonzentrationen von PCr und γ -ATP der gesunden Jugendlichen.

Qualitätsparameter

Bei den kranken Jugendlichen kam es im Verlauf der CORRECT-SLIM Auswertung im Mittel zu einer Reduktion des Lokalisationskriteriums um 6% (CS0 vs. CS3), bei den gesunden Jugendlichen im Mittel zu einer Reduktion von 4% (CS0 vs. CS3).

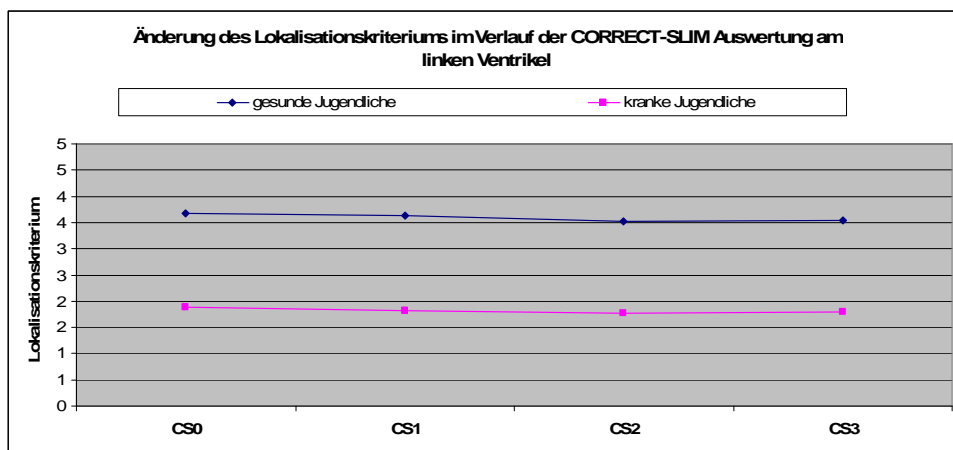


Abb. 3.4: Änderung des Lokalisationskriteriums (MW) im Verlauf CS0 – CS3 für den linken Ventrikel.

Das Empfindlichkeitskriterium sank bei den kranken Jugendlichen im Mittel um 5% und bei den gesunden Jugendlichen im Mittel um 4% (CS0 vs. CS3).

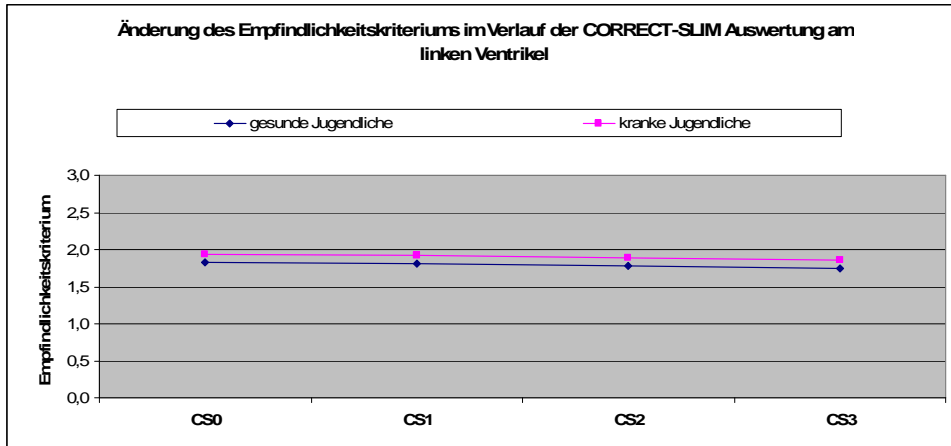


Abb. 3.5: Änderung des Empfindlichkeitskriteriums (MW) im Verlauf CS0 – CS3 am linken Ventrikel.

Kontamination aus der Brustwand

Die Kontamination aus dem Brustwandkompartiment wurde im Verlauf von CORRECT-SLIM bei den kranken Jugendlichen im Mittel um $61 \pm 3\%$, bei den gesunden Jugendlichen im Mittel um $58 \pm 2\%$ (CS0 vs. CS3) reduziert. Der größte Anteil der Reduktion wurde jeweils nach dem ersten Reduktionsschritt (CS1) erzielt ($54 \pm 3\%$ (krankte Jugendliche) bzw. $49 \pm 2\%$ (gesunde Jugendliche)).

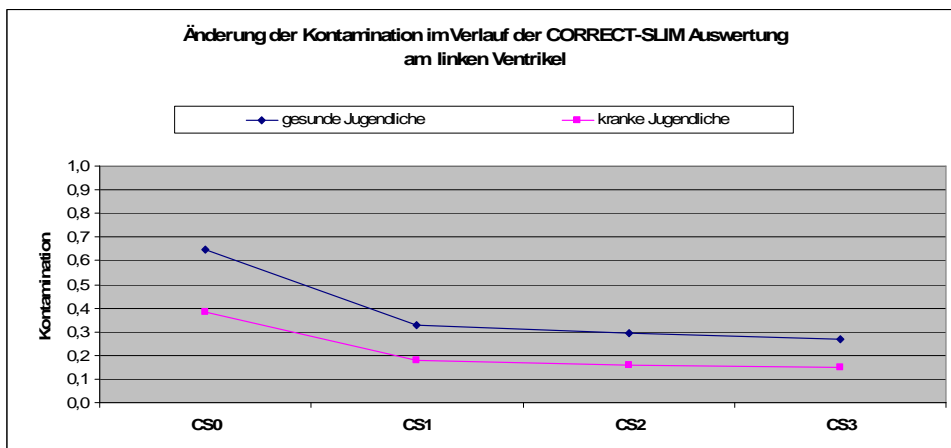


Abb. 3.6: Reduktion der Kontamination (MW) des Myokards (LV) durch die Brustwand (CS0 – CS3).

Spektren

Für die Darstellung der erhaltenen Spektren sei hier auf die Bildbeilage 2 und Bildbeilage 3 verwiesen. Es wurde beispielhaft die Veränderung der Spektren bei einem

kranken und einem gesunden Jugendlichen im Verlauf der CORRECT-SLIM Auswertung dargestellt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass im Verlauf der Auswertung nach drei Reduktionsschritten (CS3) im Vergleich zu den Ergebnissen aus CS0 die Absolutkonzentrationen von PCr im Mittel um 14% bei den kranken Jugendlichen und 29% bei den gesunden Jugendlichen sanken. Für γ -ATP ergab sich im Mittel eine Abnahme von 11% bei den gesunden Jugendlichen und eine Zunahme von 3% im Mittel bei den kranken Jugendlichen. Die PCr/ γ -ATP Verhältnisse sanken bei den kranken Jugendlichen im Mittel um 14% und bei den gesunden Jugendlichen im Mittel um 20%.

Bei den Qualitätsparametern Lokalisations- und Empfindlichkeitskriterium ließen sich keine relevanten Qualitätseinbußen im Verlauf CS0 – CS3 finden. Die Kontamination aus der Brustwand sank um mehr als die Hälfte im Verlauf von CS0 – CS3.

3.2. Evaluation von CORRECT-SLIM am linken Ventrikel

Ziel der Untersuchungen war es das Auswerteverfahren CORRECT-SLIM mit dem bisherigen Auswerteverfahren SLOOP, als bisherigem Goldstandard im Bereich der Absolutquantifizierung, zu vergleichen. Für die Untersuchungen wurden die SLOOP-Ergebnisse einer Studie von Köstler et al. (2006) [65] herangezogen (Probandenkollektiv II). Das Probandenkollektiv II wurde hierfür erneut mit CORRECT-SLIM ausgewertet. Für die Auswertungen wurde eine Segmentation mit 12 Kompartimenten verwendet.

3.2.1. SLOOP vs. CORRECT-SLIM

Ergebnisse der Absolutquantifizierung

Die mit SLOOP ermittelten Ergebnisse von Köstler et al. (2006) für das Probandenkollektiv II (n=30) konnten mit der CS0-Auswertung von CORRECT-SLIM in guter Übereinstimmung bestimmt werden (siehe Tab. 3.7). Die Unterschiede können durch die Verwendung eines leicht veränderten prior knowledge bei AMARES erklärt werden.

<u>SLOOP vs. CORRECT-SLIM (CS0)</u>		Alle Probanden (n=30)	< 40 Jahre (n=16)	> 40 Jahre (n=14)	Männer (n=18)	Frauen (n=12)
SLOOP	PCr	8,7 ± 2,6	9,7 ± 2,4*	7,7 ± 2,5*	9,2 ± 2,4	8,0 2,8
	γ-ATP	4,6 ± 1,0	5,1 ± 1,0*	4,1 ± 0,8*	4,9 ± 1,0	4,2 ± 0,9
	PCr / γ-ATP	1,9 ± 0,5	1,9 ± 0,5	1,9 ± 0,4	1,9 ± 0,4	1,9 ± 0,6
CS 0	PCr	8,8 ± 2,5	9,7 ± 2,3*	7,8 ± 2,5*	9,3 ± 2,4	8,1 2,7
	γ-ATP	4,6 ± 1,0	5,0 ± 1,0*	4,1 ± 0,8*	4,8 ± 1,1	4,3 ± 1,0
	PCr / γ-ATP	1,9 ± 0,4	2,0 ± 0,4	1,9 ± 0,4	2,0 ± 0,4	1,9 ± 0,5

*p < 0,05

Tab. 3.7: Ergebnisse der SLOOP-Auswertung von Köstler et al. (2006) und die Ergebnisse der CORRECT-SLIM für das Probandenkollektiv II (n=30) am linken Ventrikel als MW ± SD. Die Absolutwerte für die Konzentrationen von PCr und γ-ATP sind in mmol/kg angegeben.

Für die CORRECT-SLIM Schritte CS1 – CS3 ergab sich eine Tendenz zur Reduktion der Werte für PCr, γ-ATP und PCr/γ-ATP im Vergleich zu den SLOOP-Ergebnissen und den Ergebnissen aus dem CS0-Schritt (siehe Tab. 3.8).

<u>CORRECT-SLIM (CS1 – CS3)</u>		Alle Probanden (n=30)	< 40 Jahre (n=16)	> 40 Jahre (n=14)	Männer (n=18)	Frauen (n=12)
CS 1	PCr	7,0 ± 3,0	7,9 ± 3,0	6,0 ± 2,7	7,2 ± 3,0	6,8 ± 3,2
	γ-ATP	4,2 ± 1,5	4,9 ± 1,2*	3,3 ± 1,2*	4,3 ± 1,4	4,0 ± 1,6
	PCr / γ-ATP	1,7 ± 0,5	1,6 ± 0,4	1,8 ± 0,6	1,7 ± 0,6	1,7 ± 0,5
CS 2	PCr	7,2 ± 3,2	8,0 ± 2,9	6,2 ± 3,4	7,9 ± 3,5	6,1 ± 2,6
	γ-ATP	4,3 ± 1,6	5,0 ± 1,6*	3,5 ± 1,3*	4,6 ± 1,7	3,9 ± 1,5
	PCr / γ-ATP	1,7 ± 0,5	1,6 ± 0,4	1,8 ± 0,5	1,7 ± 0,5	1,6 ± 0,5
CS 3	PCr	6,6 ± 3,0	7,6 ± 2,9*	5,4 ± 2,7*	7,0 ± 3,1	6,0 ± 2,8
	γ-ATP	4,1 ± 1,8	5,0 ± 1,6*	3,1 ± 1,4*	4,4 ± 1,9	3,8 ± 1,6
	PCr / γ-ATP	1,7 ± 0,5	1,5 ± 0,4	1,8 ± 0,6	1,7 ± 0,5	1,7 ± 0,6

*p < 0,05

Tab. 3.8: Ergebnisse der CORRECT-SLIM-Auswertung CS1 – CS3 für das Probandenkollektiv II (n=30) am linken Ventrikel als MW ± SD. Die Absolutwerte für die Konzentrationen von PCr und γ-ATP sind in mmol/kg angegeben.

SLOOP vs. CS0

Die Ergebnisse für die Absolutwerte aus dem CS0-Schritt konnten eine gute Übereinstimmung mit den SLOOP-Ergebnissen aus Köstler et al. (2006) zeigen (siehe Abb. 3.7 bis Abb. 3.12).

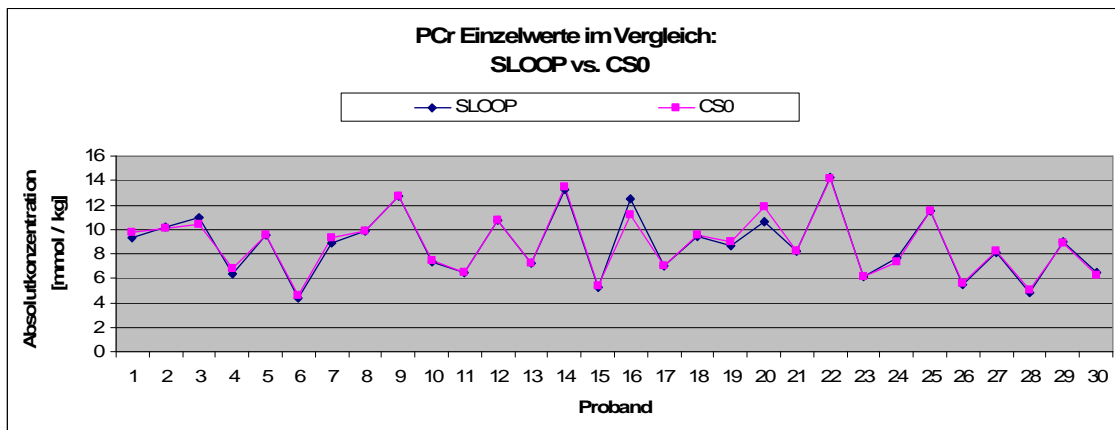


Abb. 3.7: Absolutwerte der einzelnen Probanden (n=30) für PCr in der SLOOP- und CORRECT-SLIM Auswertung im Vergleich

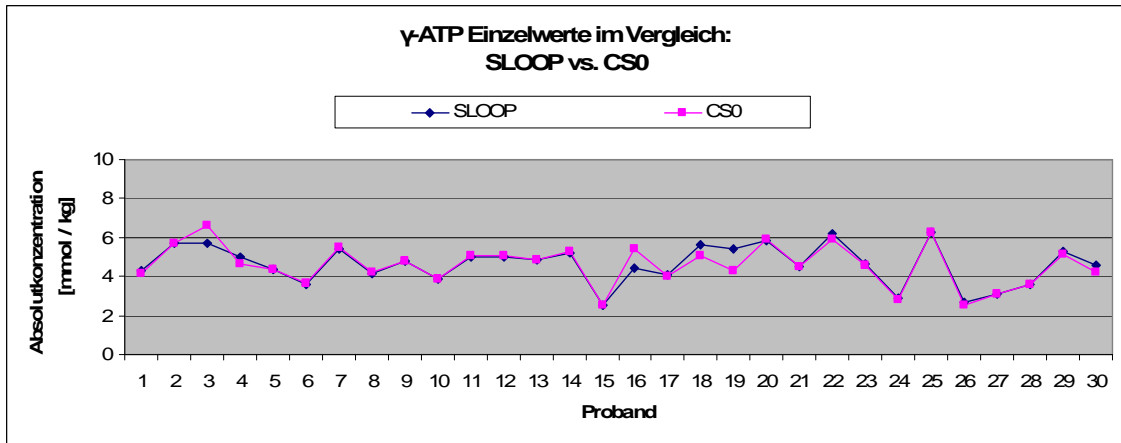


Abb. 3.8: Absolutwerte der einzelnen Probanden (n=30) für γ -ATP in der SLOOP- und CORRECT-SLIM Auswertung im Vergleich.

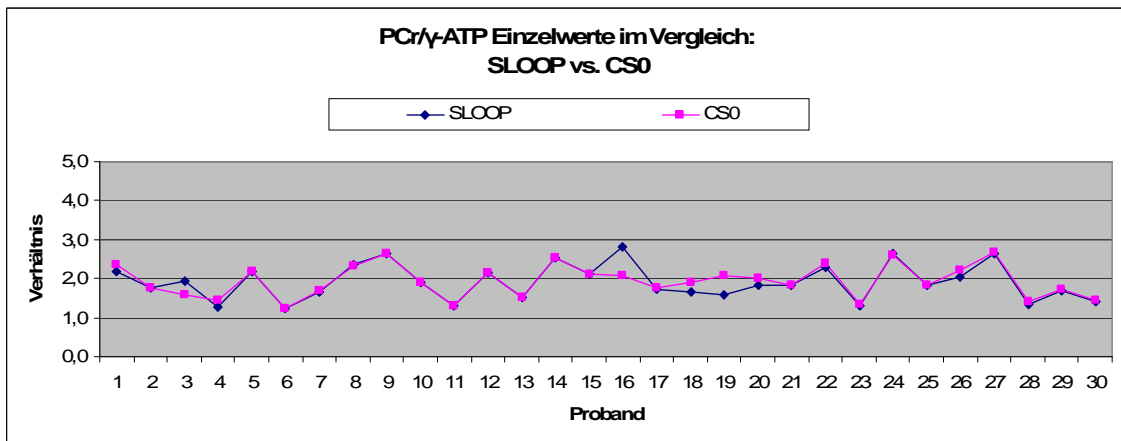


Abb. 3.9: PCr/ γ -ATP Verhältnis der einzelnen Probanden (n=30) in der SLOOP- und CORRECT-SLIM Auswertung im Vergleich.

Für die Auswertung nach Bland und Altman [15] ergab sich für den Metaboliten PCr der Mittelwert der Differenzen (MW Diff.) mit $-0,05 \pm 0,38$ mmol/kg(SD) und ein 95% Übereinstimmungsintervall (95% limit of agreement) von $-0,80$ bis $0,71$ mmol/kg.

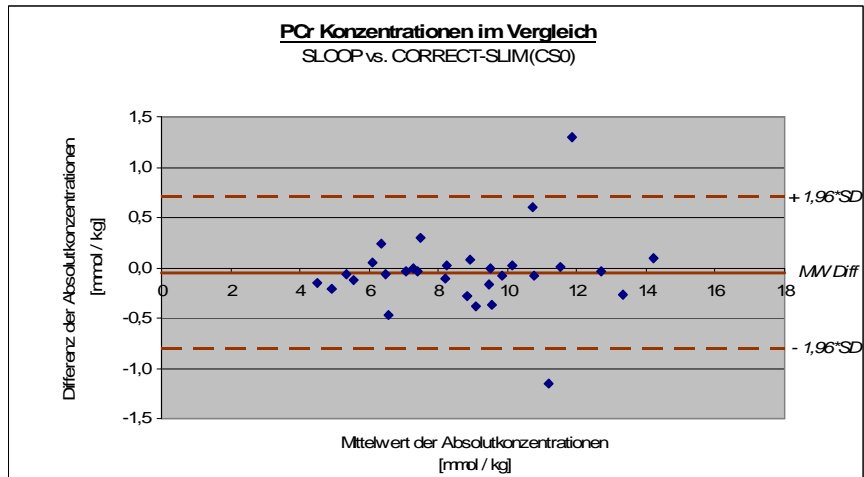


Abb. 3.10: Darstellung der Mittelwerte in Relation zur Differenz für die PCr-Werte der SLOOP- und CS0-Auswertung für das Probandenkollektiv II nach [15].

Für die Auswertung nach Bland und Altman [15] ergab sich für den Metaboliten γ -ATP der Mittelwert der Differenzen mit $0,04 \pm 0,36$ mmol/kg und ein 95% Übereinstimmungsintervall (95% limit of agreement) von -0,67 bis 0,74 mmol/kg.

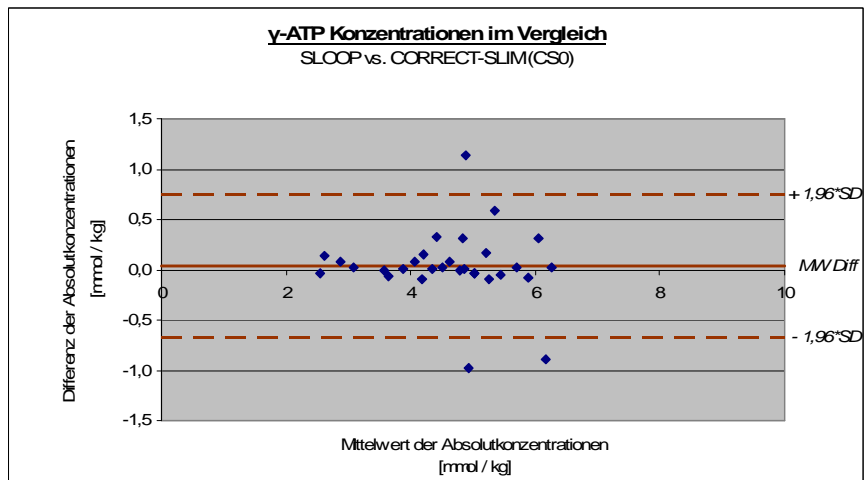


Abb. 3.11: Darstellung der Mittelwerte in Relation zur Differenz für die γ -ATP-Werte der SLOOP- und CS0-Auswertung für das Probandenkollektiv II, nach [15].

Für die Auswertung nach Bland und Altman [15] ergab sich für das Metabolitenverhältnis PCr/ γ -ATP der Mittelwert der Differenzen mit $-0,02 \pm 0,19$ mmol/kg und ein 95% Übereinstimmungsintervall (95% limit of agreement) von -0,40 bis 0,36 mmol/kg.

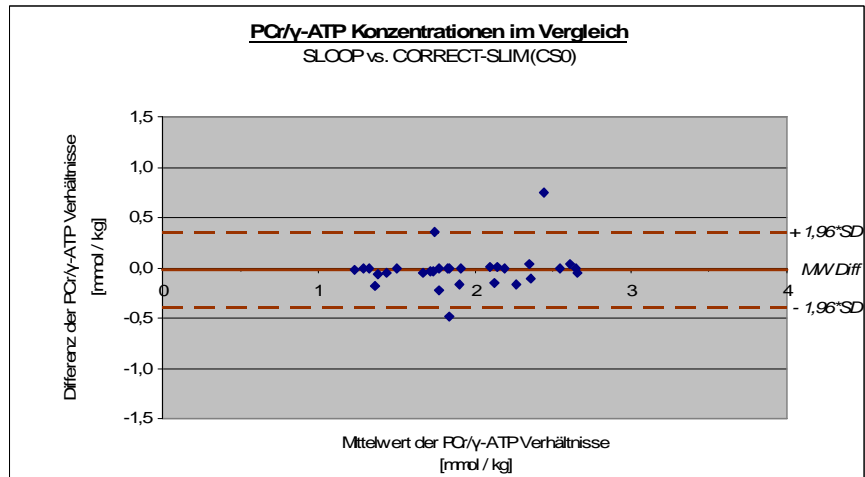


Abb. 3.12: Darstellung der Mittelwerte in Relation zur Differenz für die PCr/γ-ATP Verhältnisse der SLOOP- und CS0-Auswertung für das Probandenkollektiv II nach [15].

CS0 vs. CS1 – CS3

Für die CORRECT-SLIM Schritte CS1 – CS3 ergab sich eine Tendenz zur Reduktion der Werte für PCr, γ-ATP und PCr/γ-ATP im Vergleich zu den SLOOP-Ergebnissen und den Ergebnissen aus dem CS0-Schritt (siehe Tab. 3.8).

Für die graphische Darstellung des Vergleichs nach Bland und Altman der einzelnen Teilschritte CS1 – CS3 mit CS0, sei auf die Bildbeilage 4 verwiesen.

Der Vergleich der CS0-Auswertung mit CS3 lieferte für PCr einen Mittelwert der Differenzen von $1,82 \pm 2,85$ mmol/kg und ein 95% Übereinstimmungsintervall von -3,77 bis 7,41 mmol/kg. Für γ-ATP ergab sich der Mittelwert der Differenzen mit $0,47 \pm 1,34$ mmol/kg. Das 95% Übereinstimmungsintervall lag zwischen -2,16 bis 3,10 mmol/kg. Für das PCr/γ-ATP Verhältnis lag der Mittelwert der Differenzen bei $0,27 \pm 0,61$ mmol/kg und ein 95% Übereinstimmungsintervall von -0,92 bis 1,46 mmol/kg. (siehe Abb. 3.13 bis Abb. 3.15).

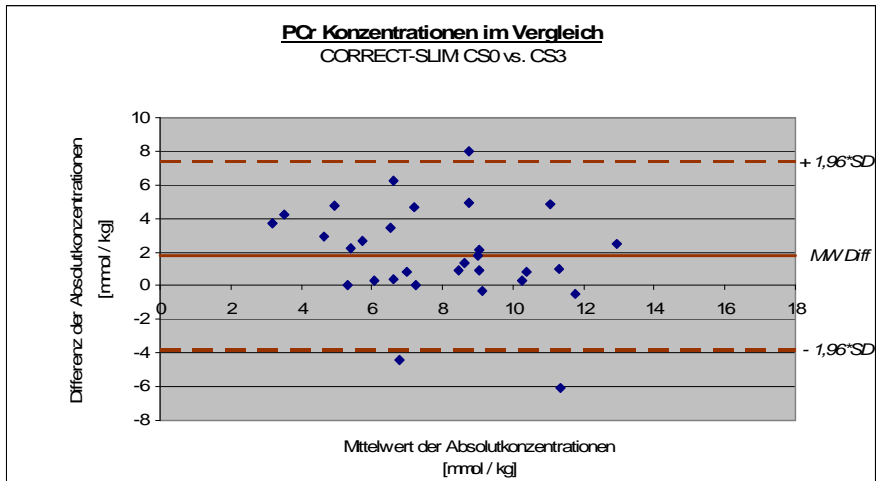


Abb. 3.13: Darstellung der Mittelwerte in Relation zur Differenz für die PCr-Werte der SLOOP- und CS3-Auswertung für das Probandenkollektiv II nach [15].

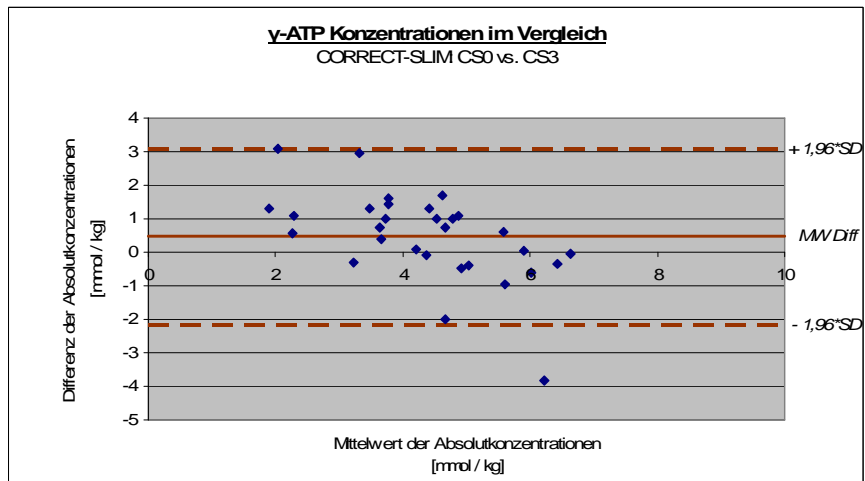


Abb. 3.14: Darstellung der Mittelwerte in Relation zur Differenz für die γ -ATP-Werte der SLOOP- und CS3-Auswertung für das Probandenkollektiv II nach [15].

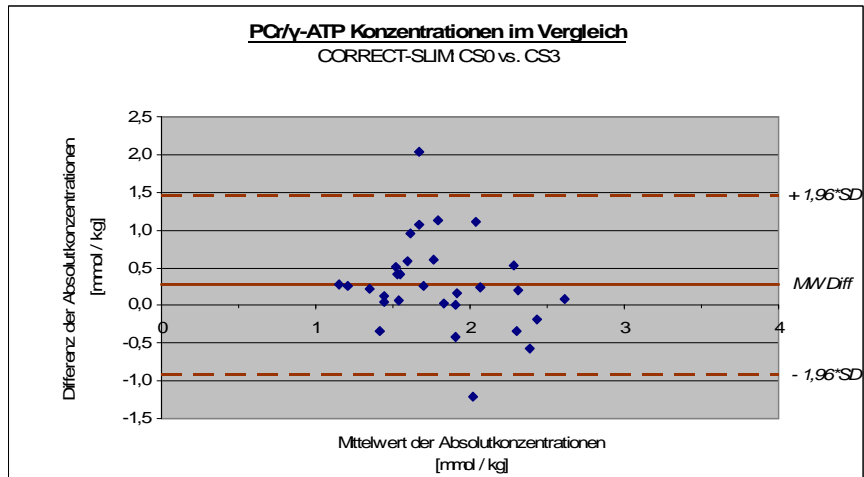


Abb. 3.15: Darstellung der Mittelwerte in Relation zur Differenz für die PCr/ γ -ATP Verhältnisse der SLOOP- und CS3-Auswertung für das Probandenkollektiv II nach [15].

Im Rahmen der CORRECT-SLIM Auswertung sanken die Absolutwerte von PCr im Verlauf (CS0 vs. CS3) im Mittel um 24%. Für γ -ATP sanken die Werte im Mittel 12%. Das Verhältnis PCr/ γ -ATP sank im Mittel um 12%.

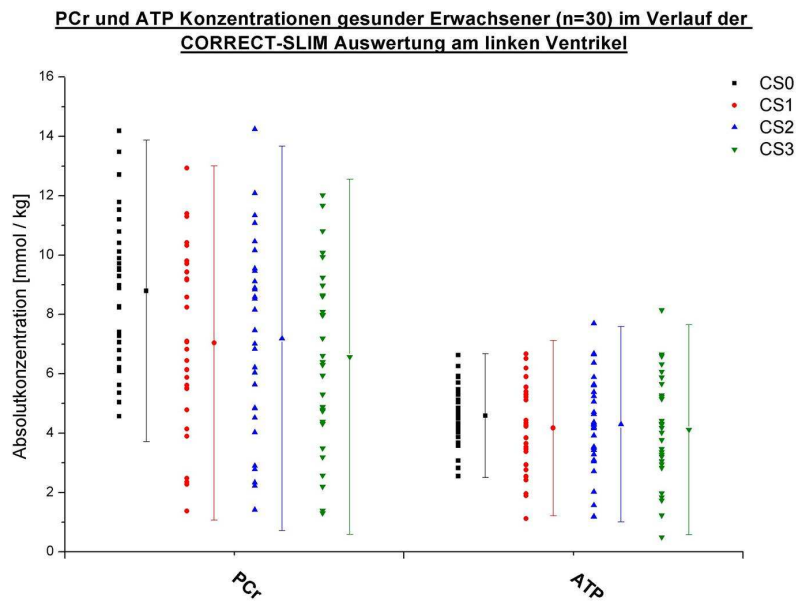


Abb. 3.16: Einzelwerte und MW \pm 2SD im Verlauf der CS0 – CS3 für PCr und γ -ATP des Probandenkollektivs II am linken Ventrikel.

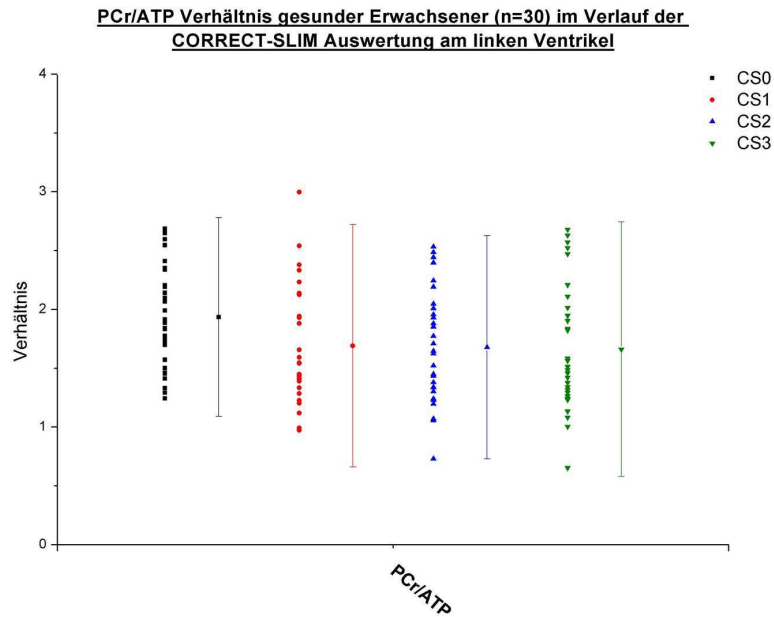


Abb. 3.17: Einzelwerte und MW \pm 2SD im Verlauf der CS0 – CS3 für PCr/ γ -ATP des Probandenkollektivs II am linken Ventrikel.

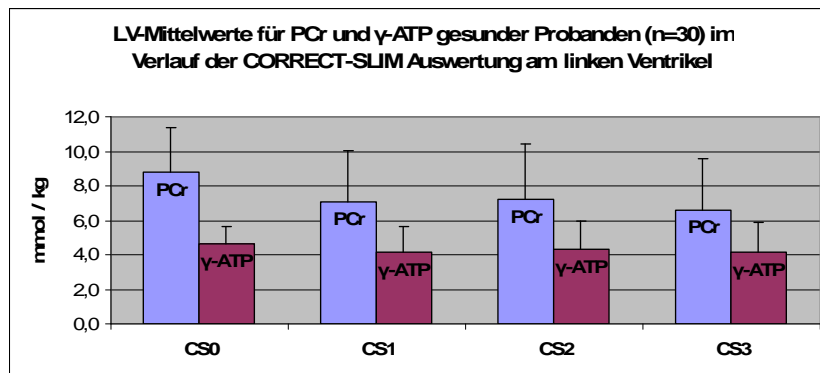


Abb. 3.18: MW \pm SD für PCr und γ -ATP im Verlauf CS0 –CS3 des Probandenkollektivs II am linken Ventrikel.

Alter und Geschlecht

Vorliegende Studien von Kötler et al. (2006) [65] konnten eine signifikante Abnahme der PCr und γ -ATP Konzentration mit zunehmendem Alter bei gesunden Probanden des Kollektivs II nachweisen. Im Rahmen der Untersuchungen des Probandenkollektivs II mit CORRECT-SLIM konnten die von Kötler et al. (2006) gefundenen Zusammenhänge der Metabolitenkonzentration und den Faktoren Alter und Geschlecht bestätigt werden. So konnte mittels der CS0 und CS3-Auswertung die signifikante Abnahme von PCr und γ -ATP mit zunehmendem Alter bestätigt werden (siehe Tab. 3.7 und Tab. 3.8 und Abb. 3.19 bis Abb. 3.21). Für die Darstellung der

Regressionsdiagramme und Regressionsgleichungen der Schritte CS1 – CS3 und der SLOOP Auswertung sei auf Bildbeilage 5 und Bildbeilage 6 verwiesen.

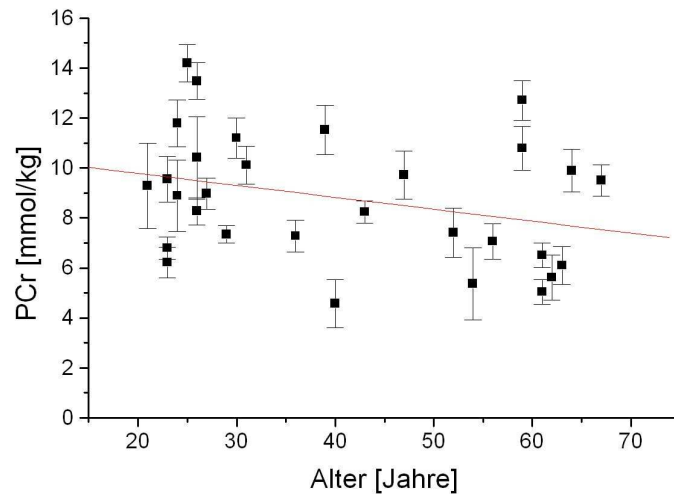


Abb. 3.19 Abhängigkeit der PCr Konzentration vom Alter (CS0). Die lineare Regressionsanalyse ergab: $[PCr] = (10,7 \pm 1,2) - (0,048 \pm 0,028) * [Alter]$; $r = -0,30$ $p = 0,10$

Die lineare Regressionsanalyse von Köstler et al. (2006) ergab sich für PCr wie folgt:

$$[PCr] = (10,7 \pm 1,3) - (0,048 \pm 0,029) * [Alter]; r = -0,30 \quad p = 0,11$$

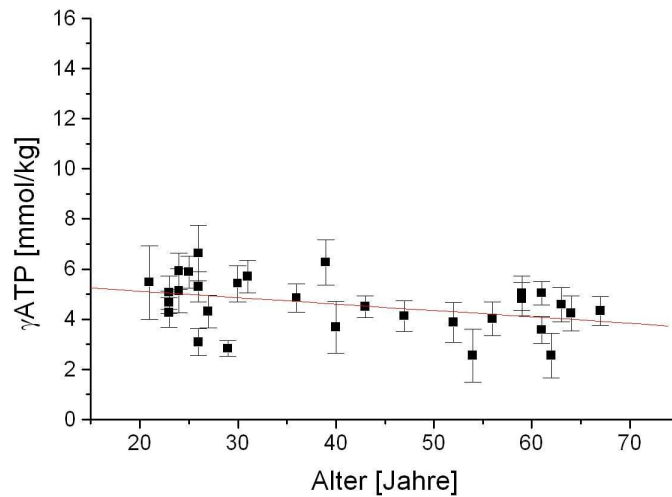


Abb. 3.20: Abhängigkeit der γ -ATP Konzentration vom Alter (CS0). Die lineare Regressionsanalyse ergab: $[\gamma\text{-ATP}] = (5,6 \pm 0,5) - (0,025 \pm 0,011) * [Alter]$; $r = -0,40$ $p = 0,03$

Die lineare Regressionsanalyse von Köstler et al. (2006) ergab sich für γ -ATP wie folgt:

$$[\gamma\text{-ATP}] = (5,8 \pm 0,5) - (0,028 \pm 0,011) * [Alter]; r = -0,44 \quad p = 0,01$$

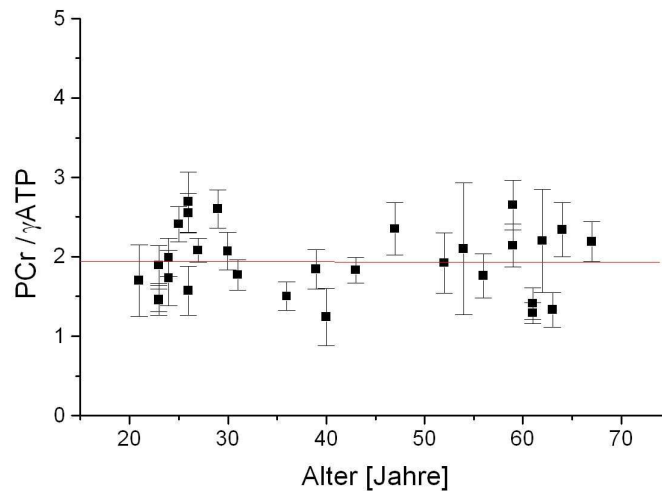


Abb. 3.21: Abhängigkeit des PCr/ γ -ATP Verhältnisses vom Alter (CS0). Die lineare Regressionsanalyse ergab: $[\text{PCr}/\gamma\text{-ATP}] = (1,94 \pm 0,22) - (0,0002 \pm 0,005) \cdot [\text{Alter}]$; $r = -0,06$ $p = 0,98$

Die lineare Regressionsanalyse von Köstler et al. (2006) ergab sich für PCr/ γ -ATP wie folgt: $[\text{PCr}/\gamma\text{-ATP}] = (1,9 \pm 0,23) + (0,0003 \pm 0,011) \cdot [\text{Alter}]$; $r = -0,01$ $p = 0,96$

Die Auswertung zur Untersuchung der Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen und den Geschlechtern wurde mittels des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Es zeigte sich in den CS0 Ergebnissen eine signifikante Reduktion für PCr in den Altersklassen ($9,7 \pm 2,3$ mmol/kg (<40 Jahre) vs. $7,8 \pm 2,5$ mmol/kg (>40 Jahre); $p = 0,038$) sowie für γ -ATP ($5,0 \pm 1,0$ mmol/kg (<40 Jahre) vs. $4,1 \pm 0,8$ mmol/kg (>40 Jahre); $p = 0,002$).

In der Auswertung der Ergebnisse nach der ersten Kontaminationsreduktion (CS1) konnte weiterhin ein signifikanter Unterschied für γ -ATP zwischen den Altersgruppen gefunden werden ($4,9 \pm 1,2$ mmol/kg (<40 Jahre) vs. $3,3 \pm 1,2$ mmol/kg (>40 Jahre), $p = 0,002$). Eine signifikante Reduktion der PCr Werte zwischen den Altersgruppen konnte hingegen nicht gefunden werden ($7,9 \pm 3,0$ mmol/kg (<40 Jahre) vs. $6,0 \pm 2,7$ mmol/kg (>40 Jahre); $p = 0,052$). Es fand sich eine Grenzwertsignifikanz von $p = 0,052$.

Die Auswertung der Ergebnisse des zweiten CORRECT-SLIM Schrittes (CS2) lieferte für γ -ATP eine signifikante Reduktion in den beiden Altersklassen ($5,0 \pm 1,6$ mmol/kg (<40 Jahre) vs. $3,5 \pm 1,3$ mmol/kg (>40 Jahre); $p = 0,005$), für PCr konnte wiederum kein

signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen nachgewiesen werden ($8,0 \pm 2,9$ mmol/kg (<40 Jahre) vs. $6,2 \pm 3,4$ mmol/kg (>40 Jahre); $p=0,085$).

In der Auswertung der Ergebnisse für den dritten CORRECT-SLIM Schritt (CS3) konnte für γ -ATP ein signifikanter Unterschied in den Altersklassen gefunden werden ($5,0 \pm 1,6$ mmol/kg (<40 Jahre) vs. $3,1 \pm 1,4$ mmol/kg (>40 Jahre); $p= 0,001$), für PCr konnte ebenfalls, wie bereits in der SLOOP Auswertung eine signifikante Reduktion nachgewiesen werden ($7,6 \pm 2,9$ mmol/kg (<40 Jahre) vs. $5,4 \pm 2,7$ mmol/kg (>40 Jahre); $p=0,047$).

Ein signifikanter Unterschied des PCr/ γ -ATP Verhältnisses zwischen den beiden Altersklassen konnte in den Untersuchungen mittels CORRECT-SLIM nicht gefunden werden.

Signifikante Unterschiede der Absolutkonzentrationen der Phosphormetaboliten bzw. ihrem Verhältnis zwischen den Geschlechtern konnten mittels CORRECT-SLIM Auswertung nicht nachgewiesen werden.

Qualitätsparameter

Für das Probandenkollektiv II ($n=30$) kam es im Verlauf der CORRECT-SLIM Auswertung im Mittel zu einem Anstieg des Lokalisationskriteriums um 1% (CS0 vs. CS3). Das Empfindlichkeitskriterium reduzierte sich hierbei im Mittel um 8% (CS0 vs. CS3).

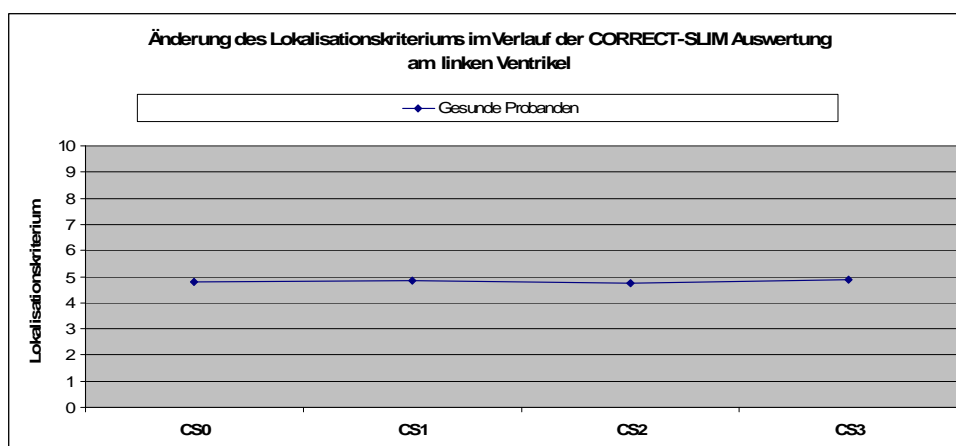


Abb. 3.22: Änderung des Lokalisationskriteriums (MW) im Verlauf CS0 – CS3 für den linken Ventrikel.

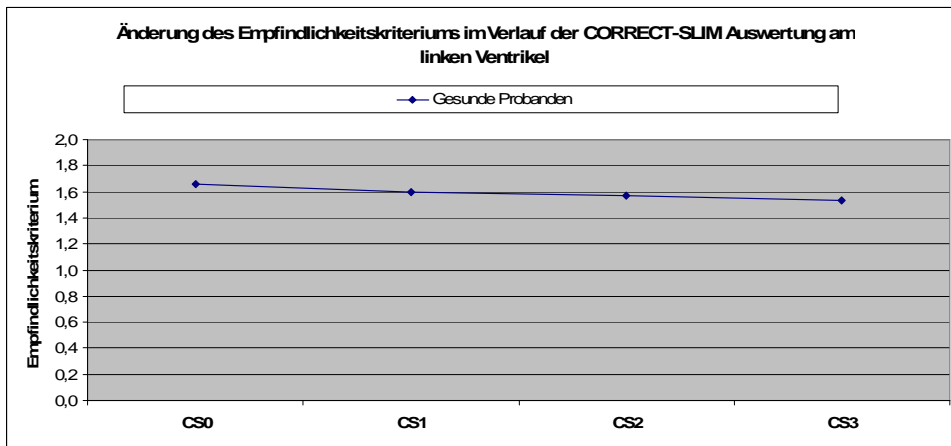


Abb. 3.23: Änderung des Empfindlichkeitskriteriums (MW) im Verlauf CS0 – CS3 am linken Ventrikel.

Kontamination aus der Brustwand

Die Kontamination aus dem Brustwandkompartiment wurde im Verlauf der CORRECT-SLIM Auswertung im Mittel um $53 \pm 9\%$ reduziert (CS0 vs. CS3). Der größte Anteil der Reduktion wurde mit $41 \pm 5\%$ im Mittel nach dem ersten Reduktionsschritt (CS1) erzielt.

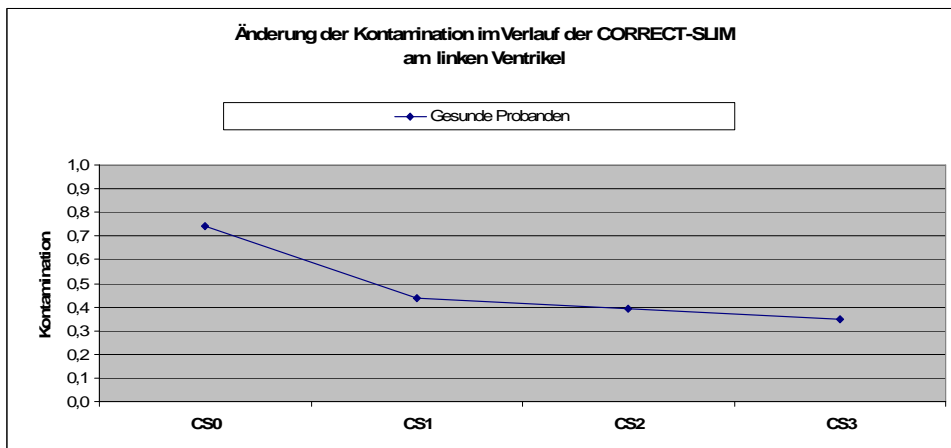


Abb. 3.24: Änderung der Kontamination des Myokardkompartiments durch muskuläre Brustwandanteile im Verlauf von CORRECT-SLIM bei gesunden Probanden.

Spektren

Für die Darstellung der erhaltenen Spektren sei auf die Bildbeilage 7 verwiesen. Es wurde beispielhaft die Veränderung der Spektren bei einem gesunden Probanden im Verlauf der CORRECT-SLIM Auswertung dargestellt.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse für die Absolutwerte aus dem CS0-Schritt konnten eine gute Übereinstimmung mit den SLOOP-Ergebnissen aus Köstler et al. (2006) zeigen. Für die CORRECT-SLIM Schritte CS1 – CS3 ergab sich eine Tendenz zur Reduktion der Werte für PCr, γ -ATP und PCr/ γ -ATP im Vergleich zu den SLOOP-Ergebnissen und den Ergebnissen aus dem CS0-Schritt. Im Rahmen der CORRECT-SLIM Auswertung sanken die Absolutwerte von PCr im Verlauf (CS0 vs. CS3) im Mittel um 24%. Für γ -ATP sanken die Werte im Mittel 12%. Das Verhältnis PCr/ γ -ATP sank im Mittel um 12%.

Bei den Qualitätsparametern Lokalisations- und Empfindlichkeitskriterium ließen sich keine relevanten Qualitätseinbußen im Verlauf CS0 – CS3 finden. Die Kontamination aus der Brustwand sank um mehr als die Hälfte im Verlauf von CS0 – CS3.

3.3. Evaluation von CORRECT-SLIM am rechten Ventrikel

Ziel der Untersuchungen war es erstmals Erkenntnisse über den Metabolismus der energiereichen Phosphorverbindungen am rechten Ventrikel zu gewinnen. Es sollte untersucht werden ob durch die Reduktion der Brustwandkontamination mit CORRECT-SLIM sinnvolle Spektren für den rechten Ventrikel detektiert werden können und ob hierdurch eine sinnvolle Absolutquantifizierung der Metaboliten ermöglicht wird. Bisher existiert nur eine geringe Studienlage zu MRS Untersuchungen des rechten Ventrikel [47,90,112].

Für die Untersuchungen wurden das Probandenkollektiv III (n=20), das Patientenkollektiv II (HHD; n=10) und das Patientenkollektiv III (AS; n=8) ausgewertet. Die Auswahl der Patienten für die Untersuchung erfolgte nach Beurteilung der CINE- und spektroskopischen Bildinformation im Hinblick auf die Möglichkeit der manuellen Segmentierbarkeit des rechten Ventrikels. Die Segmentation erfolgte mit 13 Kompartimenten.

Die Auswertung umfasste die Bestimmung der Absolutkonzentrationen der Metaboliten PCr, γ -ATP und das Verhältnis PCr/ γ -ATP für den rechten Ventrikel als auch für den linken Ventrikel.

3.3.1. Linker Ventrikel - Auswertung

Ergebnisse der Absolutquantifizierung

Die Ergebnisse der Absolutkonzentrationen des linken Ventrikels für PCr und γ -ATP und das Verhältnis PCr/ γ -ATP sind in Tab. 3.9 zusammengefasst.

CORRECT-SLIM		Gesunde Probanden (n=20)	Patienten mit HHD (n=10)	Patienten mit AS (n=8)
CS 0	PCr	8,2 ± 2,5	8,1 ± 1,9	6,6 ± 1,2
	γ-ATP	4,2 ± 1,1	4,3 ± 0,7	4,3 ± 0,8
	PCr / γ-ATP	2,0 ± 0,6	2,0 ± 0,7	1,6 ± 0,4
CS 1	PCr	6,3 ± 3,1	6,2 ± 1,1	5,7 ± 1,9
	γ-ATP	3,8 ± 1,5	4,0 ± 0,8	4,0 ± 0,8
	PCr / γ-ATP	1,6 ± 0,5	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,5
CS 2	PCr	5,9 ± 3,2	6,0 ± 1,2	5,8 ± 2,0
	γ-ATP	3,7 ± 1,5	3,9 ± 0,7	4,1 ± 0,8
	PCr / γ-ATP	1,5 ± 0,6	1,6 ± 0,3	1,4 ± 0,5
CS 3	PCr	6,0 ± 3,2	5,9 ± 1,2	5,8 ± 2,0
	γ-ATP	3,7 ± 1,6	3,8 ± 0,8	4,0 ± 0,8
	PCr / γ-ATP	1,6 ± 0,6	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,5

*p < 0,05

Tab. 3.9: Ergebnisse der CORRECT-SLIM-Auswertung CS0 – CS3 für das Probandenkollektiv III und das Patientenkollektiv II (HHD) und III (AS) am linken Ventrikel als MW ± SD. Die Absolutwerte für die Konzentrationen von PCr und γ-ATP sind in mmol/kg angegeben.

Im Rahmen der CORRECT-SLIM Auswertung sanken die Absolutwerte für PCr im Verlauf (CS0 vs. CS3) im Mittel um 27% (gesunde Probanden), 25% (HHD) und 13% (AS). Für γ-ATP ergab sich eine Reduktion der Werte von im Mittel 16% (gesunde Probanden), 10% (HHD) und 5% (AS). Das Verhältnis PCr/γ-ATP sank im Verlauf der Auswertung im Mittel um 15% (gesunde Probanden), 15% (HHD) und 9% (AS).

**PCr Konzentrationen gesunder Erwachsener (n=20) und Patienten mit HHD (n=10) und AS (n=8)
im Verlauf der CORRECT-SLIM Auswertung am linken Ventrikel**

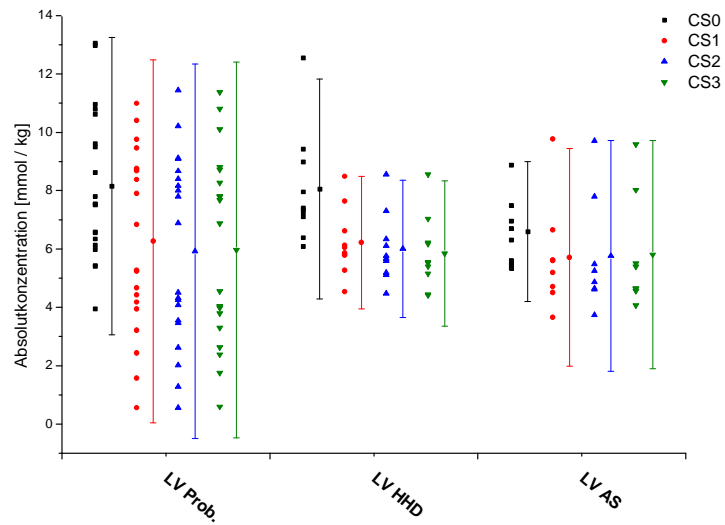


Abb. 3.25: Einzelwerte und MW ± 2SD im Verlauf CS0 – CS3 für PCr des Probandenkollektivs III und der Patientenkollektive II (HHD) und III (AS) am linken Ventrikel.

**ATP Konzentrationen gesunder Erwachsener (n=20) und Patienten mit HHD (n=10) und AS (n=8)
im Verlauf der CORRECT-SLIM Auswertung am linken Ventrikel**

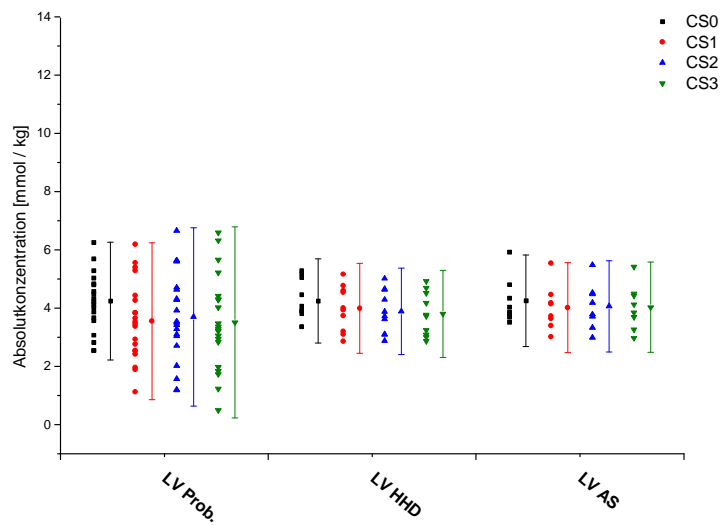


Abb. 3.26: Einzelwerte und MW ± 2SD im Verlauf CS0 – CS3 für γ -ATP des Probandenkollektivs III und der Patientenkollektive II (HHD) und III (AS) am linken Ventrikel.

**PCr/ATP Verhältnis gesunder Erwachsener (n=20) und Patienten mit HHD (n=10) und AS (n=8)
im Verlauf der CORRECT-SLIM Auswertung am linken Ventrikel**

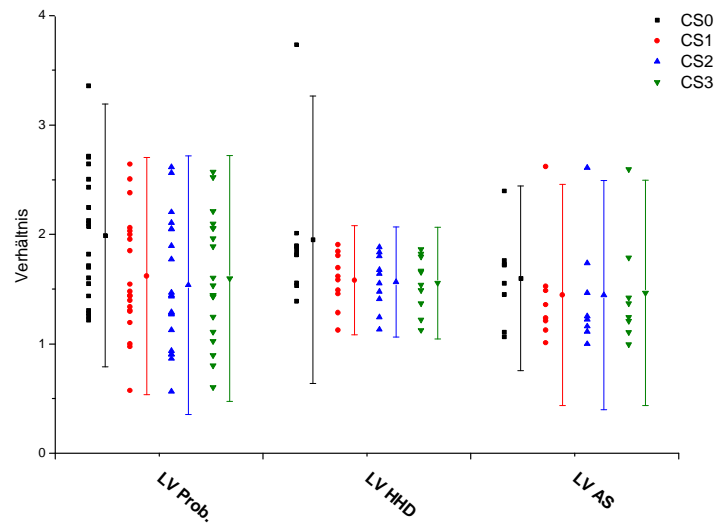


Abb. 3.27: Einzelwerte und MW \pm 2SD im Verlauf CS0 – CS3 für PCr/ γ -ATP des Probandenkollektivs III und der Patientenkollektive II (HHD) und III (AS) am linken Ventrikel.

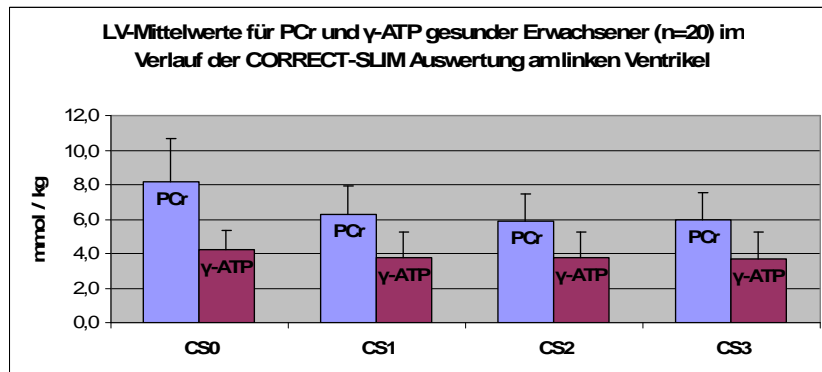


Abb. 3.28: MW \pm SD für PCr und γ -ATP im Verlauf CS0 –CS3 des Probandenkollektivs III am linken Ventrikel.

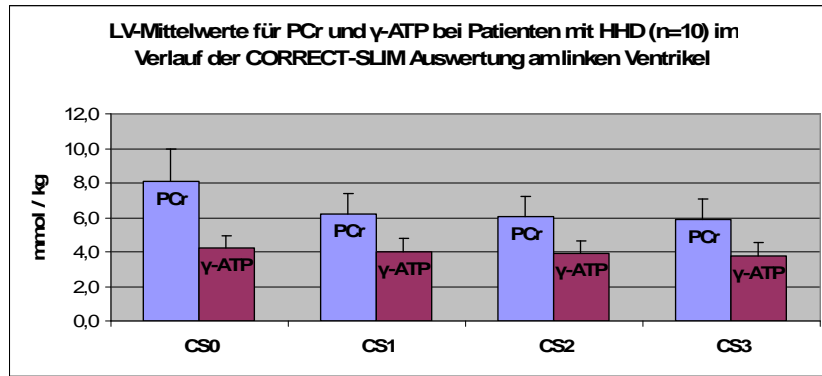


Abb. 3.29: MW \pm SD für PCr und γ -ATP im Verlauf CS0 –CS3 des Patientenkollektives II (HHD) am linken Ventrikel.

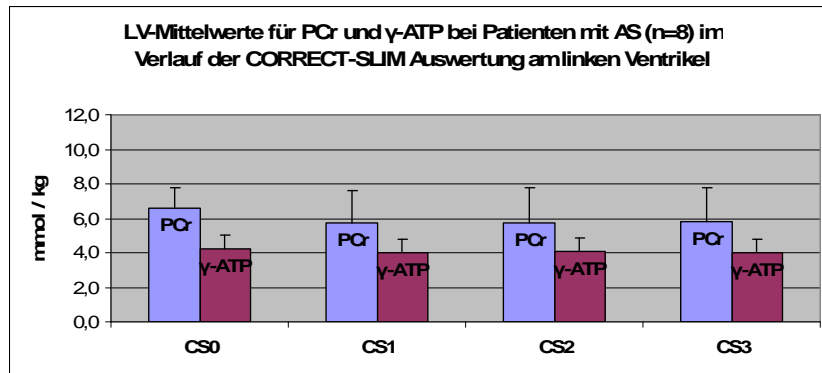


Abb. 3.30: MW \pm SD für PCr und γ -ATP im Verlauf CS0 –CS3 des Patientenkollektives III (AS) am linken Ventrikel.

Die Auswertung zur Untersuchung der Unterschiede zwischen den verschiedenen Untersuchungsgruppen wurde mittels des Kruskal-Wallis Tests durchgeführt. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen erreichten keine statistische Signifikanz (siehe Tab. 3.10).

Kruskall-Wallis Test	<u>CS0</u>	<u>CS1</u>	<u>CS2</u>	<u>CS3</u>
PCr	0,17	0,71	0,85	0,91
γ -ATP	0,92	0,81	0,73	0,75
PCr/ γ -ATP	0,23	0,42	0,58	0,50

Tab. 3.10: p-Werte für den Vergleich des Probandenkollektives III und der Patientenkollektive II (HHS) und III (AS) am linken Ventrikel.

Es zeigte sich dennoch in der CS0-Auswertung eine Tendenz zur Reduktion der PCr Konzentration des Patientenkollektives III (AS) im Vergleich zum gesunden Kollektiv

III und dem Patientenkollektiv II (HHD) ($6,6 \pm 1,2$ mmol/kg vs. $8,2 \pm 2,5$ mmol/kg vs. $8,1 \pm 1,9$ mmol/kg).

Qualitätsparameter

Bei den gesunden Probanden kam es im Verlauf der CORRECT-SLIM Auswertung im Mittel zu einer Reduktion des Lokalisationskriteriums um 4% (CS0 vs. CS3), bei den Patienten des Kollektives II (HHD) kam es im Mittel zu einer Reduktion von 5% (CS0 vs. CS3) und bei den Patienten des Kollektives III (AS) im Mittel zu einer Reduktion um 4% (CS0 vs. CS3).

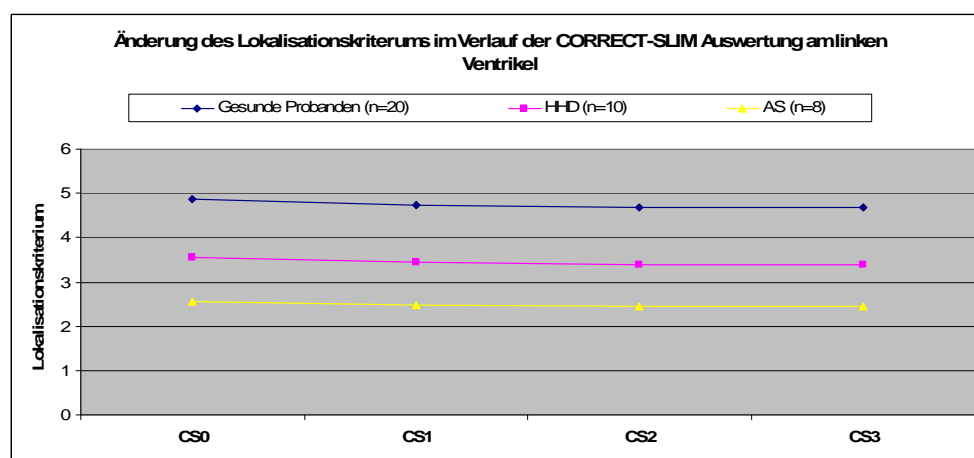


Abb. 3.31: Änderung des Lokalisationskriteriums (MW) im Verlauf CS0 – CS3 für den linken Ventrikel.

Das Empfindlichkeitskriterium reduzierte sich bei den gesunden Probanden im Verlauf um 3% im Mittel (CS0 vs. CS3), bei den Patienten des Kollektives II (HHD) ergab sich eine Reduktion im Verlauf von ebenfalls 3% im Mittel (CS0 vs. CS3) und bei den Patienten des Kollektives III (AS) lag die Reduktion im Mittel bei 2% (CS0 vs. CS3).

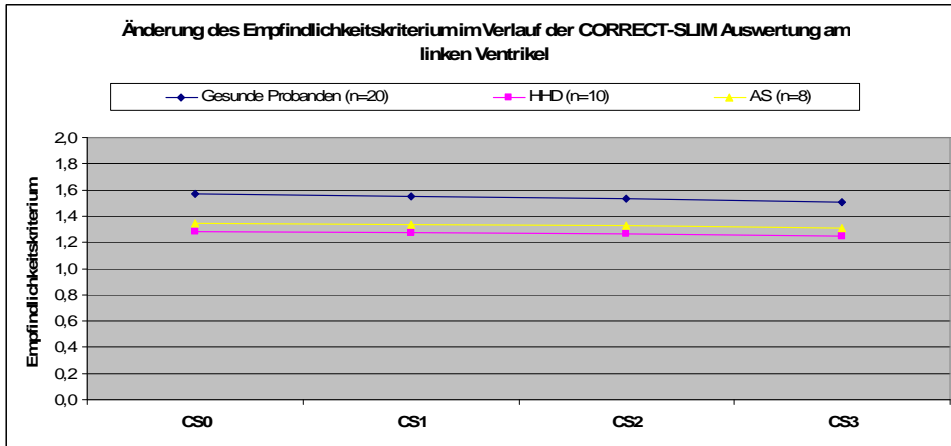


Abb. 3.32: Änderung des Empfindlichkeitskriteriums (MW) im Verlauf CS0 – CS3 am linken Ventrikel.

Kontamination aus der Brustwand

Die Kontamination aus dem Brustwandkompartiment wurde im Verlauf der CORRECT-SLIM Auswertung bei den gesunden Probanden im Mittel um $53 \pm 4\%$ reduziert (CS0 vs. CS3). Bei den Patienten des Kollektives II (HHD) ergab sich im Mittel eine Reduktion um $54 \pm 4\%$, und bei den Patienten des Kollektives III (AS) lag die Reduktion der Kontamination im Mittel bei $54 \pm 3\%$.

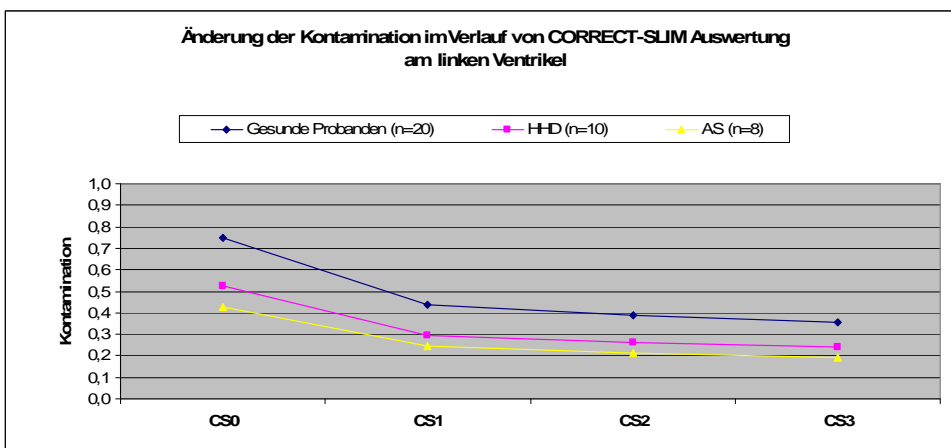


Abb. 3.33: Änderung der Kontamination des Myokardkompartiments durch muskuläre Brustwandanteile im Verlauf von CORRECT-SLIM bei gesunden Probanden und Patienten mit HHD und AS für den linken Ventrikel.

Spektren

Für die Darstellung der erhaltenen Spektren sei auf die Bildbeilage 8 bis Bildbeilage 16 verwiesen. Es wurde beispielhaft die Veränderung der Spektren bei jeweils drei

gesunden Probanden, drei Patienten mit HHD und drei Patienten mit AS im Verlauf CS0 – CS3 dargestellt.

Zusammenfassung

Für die Ergebnisse der CORRECT-SLIM Schritte CS1 – CS3 ergab sich eine Tendenz zur Reduktion im Vergleich zum CS0-Schritt. Die Absolutwerte für PCr sanken im Verlauf (CS0 vs. CS3) im Mittel um 27% (gesunde Probanden), 25% (HHD) und 13% (AS). Für γ -ATP ergab sich eine Reduktion der Werte von im Mittel 16% (gesunde Probanden), 10% (HHD) und 5% (AS). Das Verhältnis PCr/ γ -ATP sank im Verlauf der Auswertung im Mittel um 15% (gesunde Probanden), 15% (HHD) und 9% (AS).

Bei den Qualitätsparametern Lokalisations- und Empfindlichkeitskriterium ließen sich keine relevanten Qualitätseinbußen im Verlauf CS0 – CS3 finden. Die Kontamination aus der Brustwand sank um mehr als die Hälfte im Verlauf von CS0 – CS3.

3.3.2. Rechter Ventrikel - Auswertung

Ergebnisse der Absolutquantifizierung

Die Ergebnisse der Absolutkonzentrationen des rechten Ventrikels für PCr und γ -ATP und das Verhältnis PCr/ γ -ATP sind in Tab. 3.11 zusammengefasst.

CORRECT-SLIM		Gesunde Probanden (n=20)	Patienten mit HHD (n=10)	Patienten mit AS (n=8)
CS 0	PCr	9,8 ± 5,4	4,5 ± 3,4	6,3 ± 4,8
	γ-ATP	4,2 ± 2,1	2,7 ± 2,5	3,2 ± 3,6
	PCr / γ-ATP	3,0 ± 2,2	2,0 ± 1,5	3,0 ± 2,1
CS 1	PCr	10,8 ± 10,1	5,7 ± 3,8	4,4 ± 2,6
	γ-ATP	4,2 ± 3,7	2,3 ± 0,8	3,6 ± 2,7
	PCr / γ-ATP	2,7 ± 1,7	2,5 ± 1,2	1,8 ± 1,8
CS 2	PCr	9,9 ± 9,3	4,8 ± 3,3	4,7 ± 3,0
	γ-ATP	4,2 ± 3,5	2,4 ± 0,9	3,8 ± 2,5
	PCr / γ-ATP	2,7 ± 2,2	2,0 ± 1,1	2,0 ± 2,4
CS 3	PCr	9,2 ± 8,3	4,4 ± 3,1	4,7 ± 2,7
	γ-ATP	4,3 ± 3,3	2,4 ± 1,2	3,2 ± 2,8
	PCr / γ-ATP	2,1 ± 1,2	2,0 ± 1,2	2,9 ± 3,1

*p < 0,05

Tab. 3.11: Ergebnisse der CORRECT-SLIM-Auswertung CS0 – CS3 für das Probandenkollektiv III und das Patientenkollektiv II (HHD) und III (AS) am rechten Ventrikel als MW ± SD. Die Absolutwerte für die Konzentrationen von PCr und γ-ATP sind in mmol/kg angegeben.

Im Rahmen der CORRECT-SLIM Auswertung stiegen die Absolutwerte für PCr im Verlauf (CS0 vs. CS3) im Mittel um 9% (gesunde Probanden), 57% (HHD) und 9% (AS). Für γ-ATP ergab sich ein Anstieg der Werte von im Mittel 9% (gesunde Probanden), 35% (HHD) und 213% (AS). Das Verhältnis PCr/γ-ATP stieg im Verlauf der Auswertung im Mittel um 5% (gesunde Probanden), 30% (HHD) und 31% (AS).

Die Auswertung zur Untersuchung der Unterschiede zwischen den verschiedenen Untersuchungsgruppen wurde mittels des Kruskal-Wallis Tests durchgeführt (siehe Tab. 3.12).

Kruskal-Wallis Test	CS0	CS1	CS2	CS3
PCr	0,02*	0,08	0,23	0,21
γ-ATP	0,06	0,15	0,20	0,12
PCr/γ-ATP	0,39	0,09	0,34	0,93

*p<0,05

Tab. 3.12: p-Werte für den Vergleich des Probandenkollektives III und der Patientenkollektive II (HHS) und III (AS) am linken Ventrikel.

Die Posthoc-Analyse erfolgte mittels des Mann-Whitney-U Testes. Das Signifikanzniveau ($p < 0,05$) wurde mittels Bonferroni-Korrektur angepasst auf ein Signifikanzniveau $p < 0,0167$. Hierbei zeigte sich eine signifikante Reduktion des PCr Wertes des Patientenkollektives II (HHD) im Vergleich mit den gesunden Probanden ($4,5 \pm 3,4$ mmol/kg vs. $9,8$ mmol/kg; $p = 0,008$) in der CS0-Auswertung. Der Vergleich des Patientenkollektiv III (AS) mit den gesunden Probanden ergab lediglich eine Tendenz zur Reduktion der PCr-Werte bei den Patienten ($6,3 \pm 4,8$ mmol/kg vs. $9,8 \pm 5,4$ mmol/kg; $p = 0,099$). Weiterhin ergab sich für den Vergleich der HHD-Gruppe mit der AS-Gruppe kein signifikanter Unterschied ($4,5 \pm 3,4$ mmol/kg vs. $6,3 \pm 4,8$ mmol/kg; $p = 0,52$).

PCr Konzentrationen gesunder Erwachsener (n=20) und Patienten mit HHD (n=10) und AS (n=8) im Verlauf der CORRECT-SLIM Auswertung am rechten Ventrikel

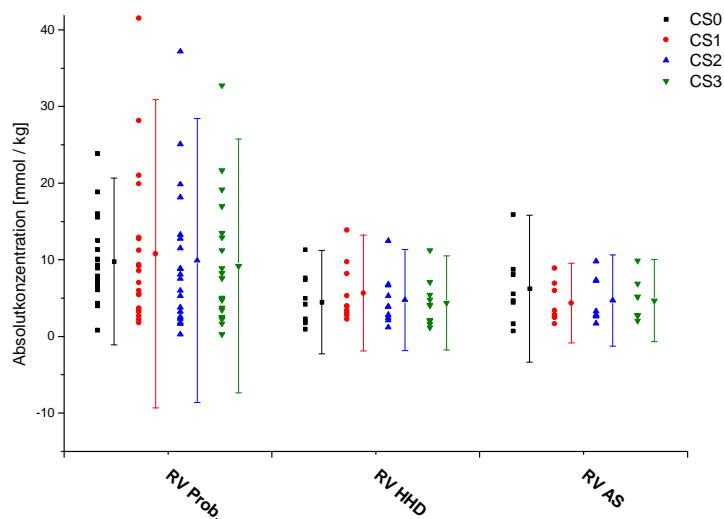


Abb. 3.34: Einzelwerte und $MW \pm 2SD$ im Verlauf CS0 – CS3 für PCr des Probandenkollektivs III und der Patientenkollektive II (HHD) und III (AS) am linken Ventrikel.

**ATP Konzentrationen gesunder Erwachsener (n=20) und Patienten mit HHD (n=10) und AS (n=8)
im Verlauf der CORRECT-SLIM Auswertung am rechten Ventrikel**

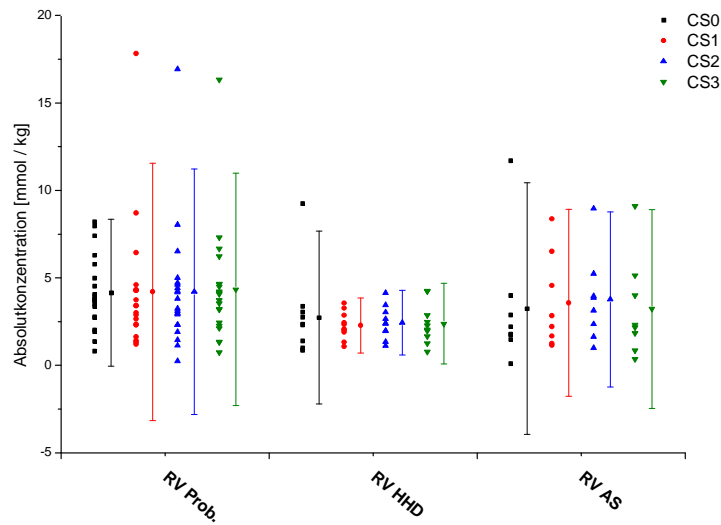


Abb. 3.35: Einzelwerte und MW ± 2SD im Verlauf CS0 – CS3 für γ -ATP des Probandenkollektivs III und der Patientenkollektive II (HHD) und III (AS) am linken Ventrikel.

**PCr/ATP Verhältnis gesunder Erwachsener (n=20) und Patienten mit HHD (n=10) und AS (n=8)
im Verlauf der CORRECT-SLIM Auswertung am rechten Ventrikel**

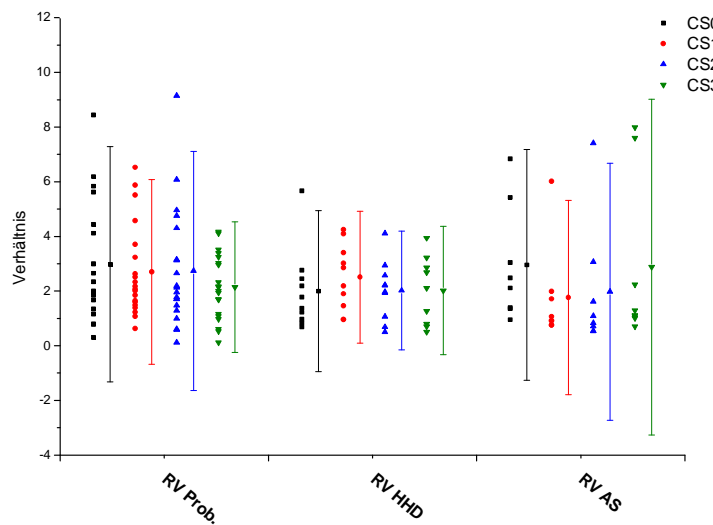


Abb. 3.36: Einzelwerte und MW ± 2SD im Verlauf CS0 – CS3 für PCr/ γ -ATP des Probandenkollektivs III und der Patientenkollektive II (HHD) und III (AS) am linken Ventrikel.

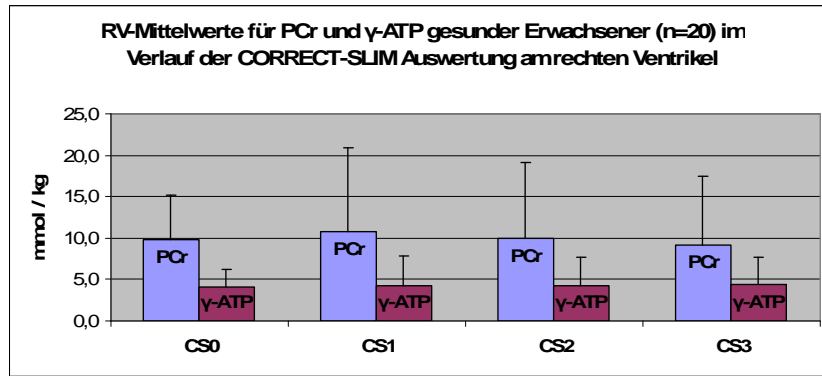


Abb. 3.37: MW \pm SD für PCr und γ -ATP im Verlauf CS0 –CS3 des Probandenkollektives III am rechten Ventrikel.

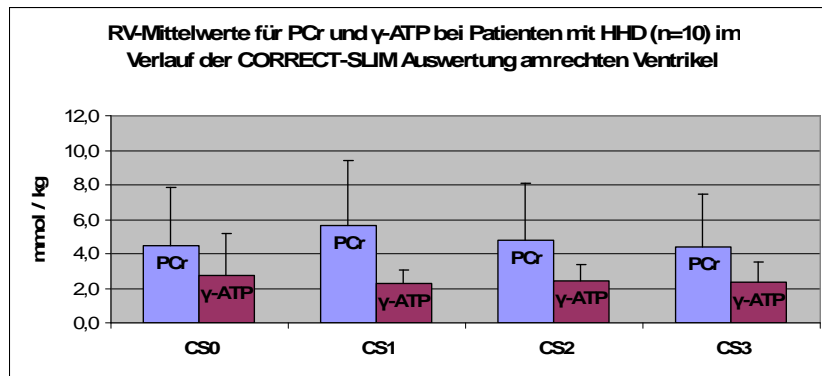


Abb. 3.38: MW \pm SD für PCr und γ -ATP im Verlauf CS0 –CS3 des Patientenkollektives II (HHD) am rechten Ventrikel.

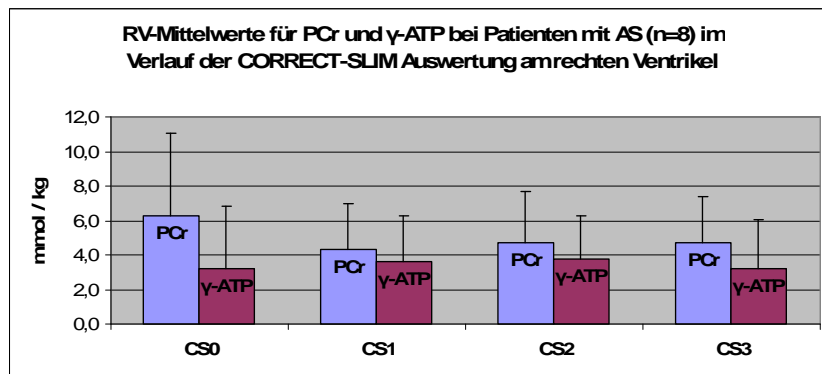


Abb. 3.39: MW \pm SD für PCr und γ -ATP im Verlauf CS0 –CS3 des Patientenkollektives III (AS) am rechten Ventrikel.

Qualitätsparameter

Beim den gesunden Probanden kam es im Verlauf der CORRECT-SLIM Auswertung im Mittel zu einer Reduktion des Lokalisationskriteriums um 1% (CS0 vs. CS3), bei

den Patienten des Kollektives II (HHD) kam es im Mittel zu einer Reduktion von 2% (CS0 vs. CS3). Bei den Patienten des Kollektives III (AS) blieb das Lokalisationskriterium im Mittel gleich (CS0 vs. CS3).

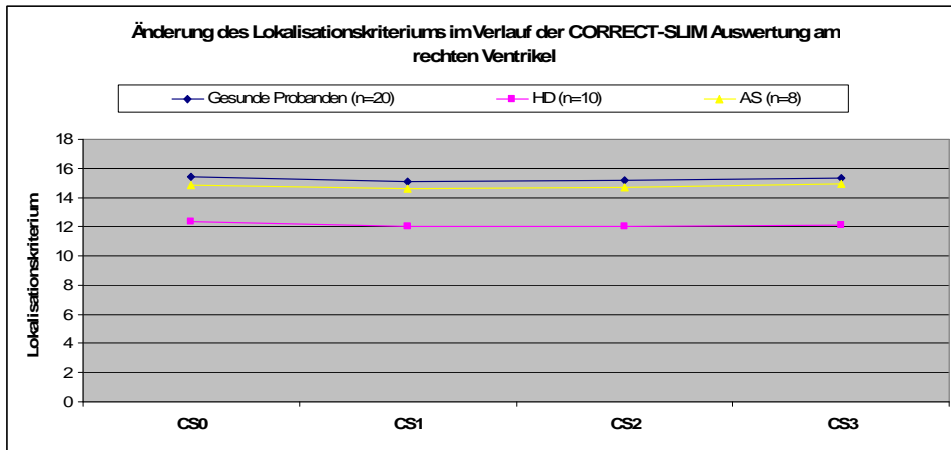


Abb. 3.40: Änderung des Lokalisationskriteriums (MW) im Verlauf CS0 – CS3 am rechten Ventrikel.

Das Empfindlichkeitskriterium reduzierte sich bei den gesunden Probanden im Verlauf um 7% im Mittel (CS0 vs. CS3), bei den Patienten des Kollektives II (HHD) ergab sich eine Reduktion im Verlauf von 6% im Mittel (CS0 vs. CS3) und bei den Patienten des Kollektives III (AS) lag die Reduktion im Mittel ebenfalls bei 6% (CS0 vs. CS3).

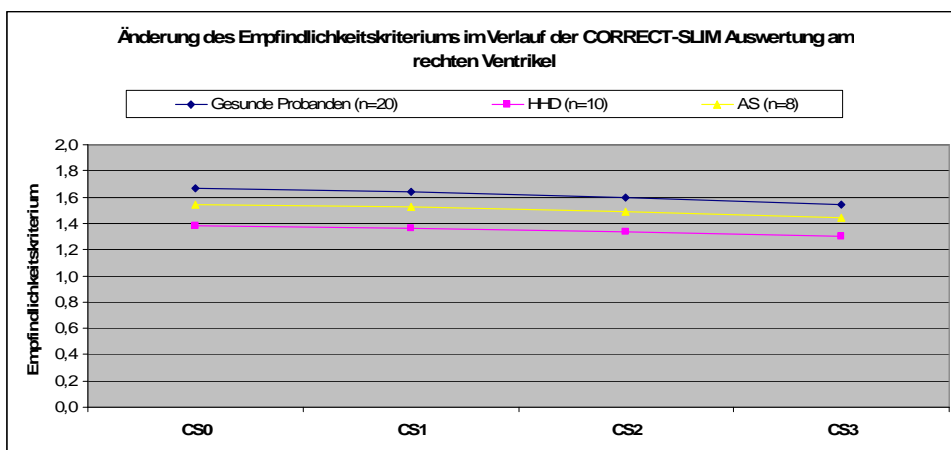


Abb. 3.41: Änderung des Empfindlichkeitskriteriums (MW) im Verlauf CS0 – CS3 am rechten Ventrikel.

Kontamination aus der Brustwand

Die Kontamination aus dem Brustwandkompartiment wurde im Verlauf der CORRECT-SLIM Auswertung bei den gesunden Probanden im Mittel um $52 \pm 5\%$ reduziert (CS0 vs. CS3). Bei den Patienten des Kollektives II (HHD) ergab sich im Mittel eine Reduktion um $52 \pm 4\%$, und bei den Patienten des Kollektives III (AS) lag die Reduktion der Kontamination im Mittel bei $51 \pm 4\%$.

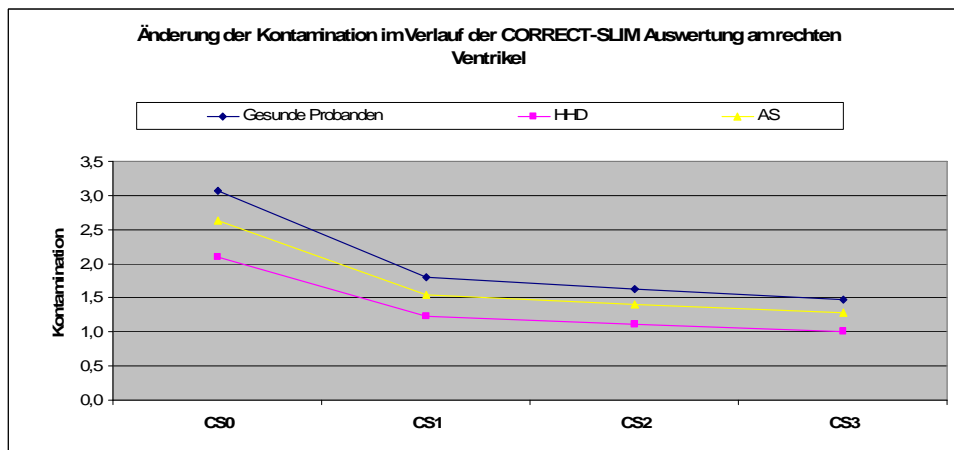


Abb. 3.42: Änderung der Kontamination des Myokardkompartiments durch muskuläre Brustwandanteile im Verlauf von CORRECT-SLIM bei gesunden Probanden und Patienten mit HHD und AS für den rechten Ventrikel.

Spektren

Für die Darstellung der erhaltenen Spektren sei auf Bildbeilage 8 bis Bildbeilage 16 verwiesen. Es wurde beispielhaft die Veränderung der Spektren bei jeweils drei gesunden Probanden, drei Patienten mit HHD und drei Patienten mit AS im Verlauf CS0 – CS3 dargestellt.

Zusammenfassung

Für die Ergebnisse der CORRECT-SLIM Schritte CS1 – CS3 ergab sich eine Tendenz zum Anstieg der Werte im Vergleich zum CS0-Schritt. Im Rahmen der CORRECT-SLIM Auswertung stiegen die Absolutwerte für PCr im Verlauf (CS0 vs. CS3) im Mittel um 9% (gesunde Probanden), 57% (HHD) und 9% (AS). Für γ -ATP ergab sich ein Anstieg der Werte von im Mittel 9% (gesunde Probanden), 35% (HHD) und 213% (AS). Das Verhältnis PCr/ γ -ATP stieg im Verlauf der Auswertung im Mittel um 5% (gesunde Probanden), 30% (HHD) und 31% (AS).

Bei den Qualitätsparametern Lokalisations- und Empfindlichkeitskriterium ließen sich keine relevanten Qualitätseinbußen im Verlauf CS0 – CS3 finden. Die Kontamination aus der Brustwand sank um mehr als die Hälfte im Verlauf von CS0 – CS3.

3.3.3. Linker und rechter Ventrikel - Vergleich

Ergebnisse der Absolutquantifizierung

Für die Ergebnisse des linken bzw. rechten Ventrikels sei auf Tab. 3.9 und Tab. 3.11 verwiesen.

Gesunde Probanden (Probandenkollektiv III)

Der Vergleich der Absolutkonzentrationen zeigt in der CS0-Auswertung für PCr im Mittel um 30%, für γ -ATP im Mittel um 10% und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis im Mittel um 53% höhere Werte für den rechten im Vergleich zum linken Ventrikel. Für die Standardabweichungen der Ergebnisse des rechten Ventrikels ergaben sich im Vergleich zum linken Ventrikel erhöhte Werte. Für PCr zeigt sich eine 2,14-fach größere Standardabweichung im Vergleich ($9,8 \pm 5,4$ mmol/kg (RV) vs. $8,2 \pm 2,5$ mmol/kg (LV)), für γ -ATP eine 1,96-fach größere ($4,2 \pm 2,1$ mmol/kg (RV) vs. $4,2 \pm 1,1$ mmol/kg (LV)) und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis eine 3,6-fach größere Standardabweichung ($3,0 \pm 2,2$ mmol/kg (RV) vs. $2,0 \pm 0,6$ mmol/kg (LV)).

Für den Schritt CS1 lagen die Werte für PCr im Mittel um 176%, für γ -ATP im Mittel um 38% und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis im Mittel um 75% höher. Für die Standardabweichungen der Ergebnisse des rechten Ventrikels fanden sich im Vergleich zum linken Ventrikel erhöhte Werte. Für PCr zeigt sich eine 3,24-fach größere Standardabweichung im Vergleich ($10,8 \pm 10,1$ mmol/kg (RV) vs. $6,3 \pm 3,1$ mmol/kg (LV)), für γ -ATP eine 2,45-fach größere ($4,2 \pm 3,7$ mmol/kg (RV) vs. $3,8 \pm 1,5$ mmol/kg (LV)) und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis eine 3,11-fach größere Standardabweichung ($2,7 \pm 1,7$ mmol/kg (RV) vs. $1,6 \pm 0,5$ mmol/kg (LV)).

Für den CS2 Schritt der CORRECT-SLIM Auswertung lagen die Werte des rechten Ventrikels für PCr im Mittel um 185% höher, für γ -ATP im Mittel um 39% und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis im Mittel um 110% höher. Für die Standardabweichungen der Ergebnisse des rechten Ventrikels ergaben sich im Vergleich zum linken Ventrikel erhöhte Werte. Für PCr zeigt sich eine 2,89-fach größere Standardabweichung im

Vergleich ($9,9 \pm 9,3$ mmol/kg (RV) vs. $5,9 \pm 3,2$ mmol/kg (LV)), für γ -ATP eine 2,27-fach größere ($4,2 \pm 3,5$ mmol/kg (RV) vs. $3,7 \pm 1,5$ mmol/kg (LV)) und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis eine 3,7-fach größere Standardabweichung ($2,7 \pm 2,2$ mmol/kg (RV) vs. $1,5 \pm 0,6$ mmol/kg (LV)).

Für den Schritt CS3 lagen die Werte für PCr im Mittel um 161%, für γ -ATP im Mittel um 56% und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis im Mittel um 53% höher. Für die Standardabweichungen der Ergebnisse des rechten Ventrikels fanden sich im Vergleich zum linken Ventrikel erhöhte Werte. Für PCr zeigt sich eine 2,57-fach größere Standardabweichung im Vergleich ($9,2 \pm 8,3$ mmol/kg (RV) vs. $6,0 \pm 3,2$ mmol/kg (LV)), für γ -ATP eine 2,13-fach größere ($4,3 \pm 3,3$ mmol/kg (RV) vs. $3,7 \pm 1,6$ mmol/kg (LV)) und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis eine 2,13-fach größere Standardabweichung ($2,1 \pm 1,2$ mmol/kg (RV) vs. $1,6 \pm 0,6$ mmol/kg (LV)).

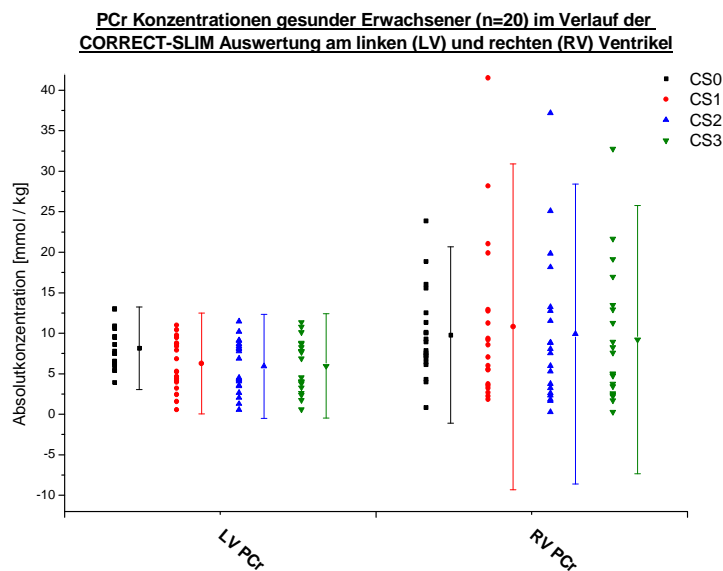


Abb. 3.43: Einzelwerte und MW \pm 2SD im Verlauf CS0 – CS3 für PCr des Probandenkollektivs III für den linken und rechten Ventrikel im Vergleich.

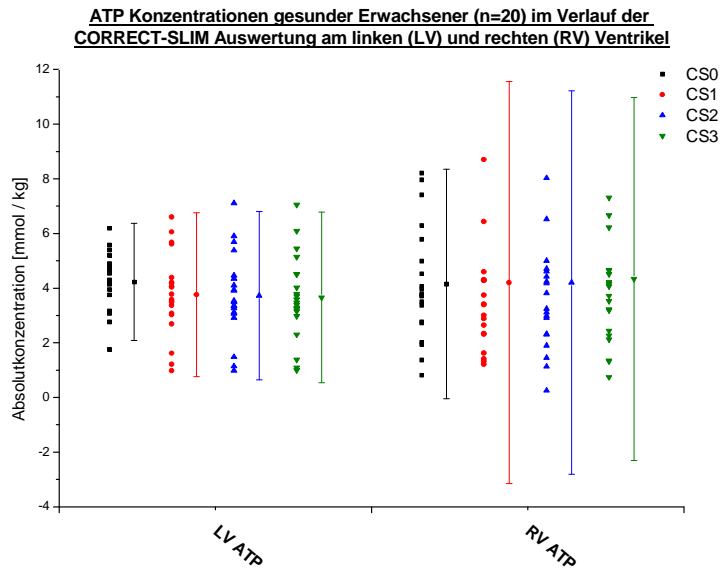


Abb. 3.44: Einzelwerte und MW \pm 2SD im Verlauf CS0 – CS3 für γ -ATP des Probandenkollektives III für den linken und rechten Ventrikel im Vergleich.

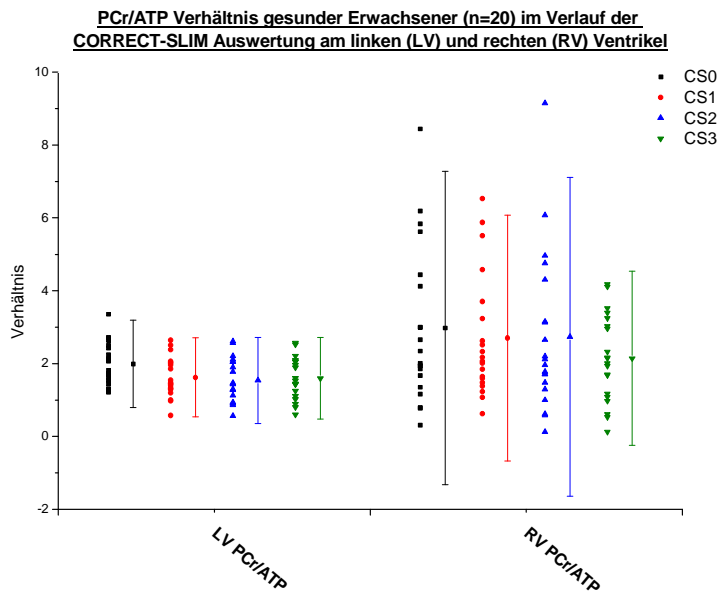


Abb. 3.45: Einzelwerte und MW \pm 2SD im Verlauf CS0 – CS3 für PCr/ γ -ATP des Probandenkollektives III für den linken und rechten Ventrikel im Vergleich.

Patientenkollektiv II (HHD)

Der Vergleich der Absolutkonzentrationen ergab in der CS0-Auswertung für PCr im Mittel um 46% geringere, für γ -ATP im Mittel um 39% geringere und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis im Mittel um 5% höhere Werte für den rechten Ventrikel im Vergleich zum linken Ventrikel. Für die Standardabweichungen der Ergebnisse des rechten

Ventrikels ergaben sich im Vergleich zum linken Ventrikel erhöhte Werte. Für PCr zeigt sich eine 1,79-fach größere Standardabweichung im Vergleich ($4,5 \pm 3,4$ mmol/kg (RV) vs. $8,1 \pm 1,9$ mmol/kg (LV)), für γ -ATP eine 3,43-fach größere ($2,7 \pm 2,5$ mmol/kg (RV) vs. $4,3 \pm 0,7$ mmol/kg (LV)) und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis eine 2,24-fach größere Standardabweichung ($2,0 \pm 1,5$ mmol/kg (RV) vs. $2,0 \pm 0,7$ mmol/kg (LV)).

Für den Schritt CS1 lagen die Werte für PCr im Mittel um 6% niedriger, für γ -ATP im Mittel um 43% niedriger und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis im Mittel um 56% höher. Für die Standardabweichungen der Ergebnisse des rechten Ventrikels fanden sich im Vergleich zum linken Ventrikel erhöhte Werte. Für PCr zeigt sich eine 3,33-fach größere Standardabweichung im Vergleich ($5,7 \pm 3,8$ mmol/kg (RV) vs. $6,2 \pm 1,1$ mmol/kg (LV)), für γ -ATP eine 1,02-fach größere ($2,3 \pm 0,8$ mmol/kg (RV) vs. $4,0 \pm 0,7$ mmol/kg (LV)) und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis eine 4,83-fach größere Standardabweichung ($2,5 \pm 1,2$ mmol/kg (RV) vs. $1,6 \pm 0,3$ mmol/kg (LV)).

Für den CS2 Schritt der CORRECT-SLIM Auswertung lagen die Werte des rechten Ventrikels für PCr im Mittel um 16% niedriger, für γ -ATP im Mittel um 36% und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis im Mittel um 27% höher. Für die Standardabweichungen der Ergebnisse des rechten Ventrikels ergaben sich im Vergleich zum linken Ventrikel erhöhte Werte. Für PCr zeigt sich eine 2,8-fach größere Standardabweichung im Vergleich ($4,8 \pm 3,3$ mmol/kg (RV) vs. $6,0 \pm 1,2$ mmol/kg (LV)), für γ -ATP eine 1,25-fach größere ($2,4 \pm 0,9$ mmol/kg (RV) vs. $3,9 \pm 0,7$ mmol/kg (LV)) und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis eine 4,3-fach größere Standardabweichung ($2,0 \pm 1,1$ mmol/kg (RV) vs. $1,6 \pm 0,3$ mmol/kg (LV)).

Für den Schritt CS3 lagen die Werte für PCr im Mittel um 20% niedriger, für γ -ATP im Mittel um 36% und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis im Mittel um 27% höher.

Für die Standardabweichungen der Ergebnisse des rechten Ventrikels fanden sich im Vergleich zum linken Ventrikel erhöhte Werte. Für PCr zeigt sich eine 2,46-fach größere Standardabweichung im Vergleich ($4,4 \pm 3,1$ mmol/kg (RV) vs. $5,9 \pm 1,2$ mmol/kg (LV)), für γ -ATP eine 1,54-fach größere ($2,4 \pm 1,2$ mmol/kg (RV) vs. $3,8 \pm 0,8$ mmol/kg (LV)) und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis eine 4,6-fach größere Standardabweichung ($2,0 \pm 1,2$ mmol/kg (RV) vs. $1,6 \pm 0,3$ mmol/kg (LV)).

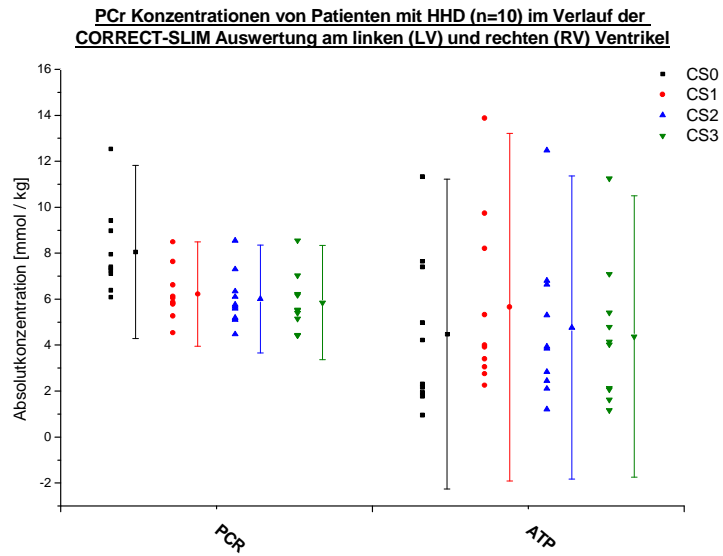


Abb. 3.46: Einzelwerte und MW \pm 2SD im Verlauf CS0 – CS3 für PCr des Patientenkollektives II (HHD) für den linken und rechten Ventrikel im Vergleich.

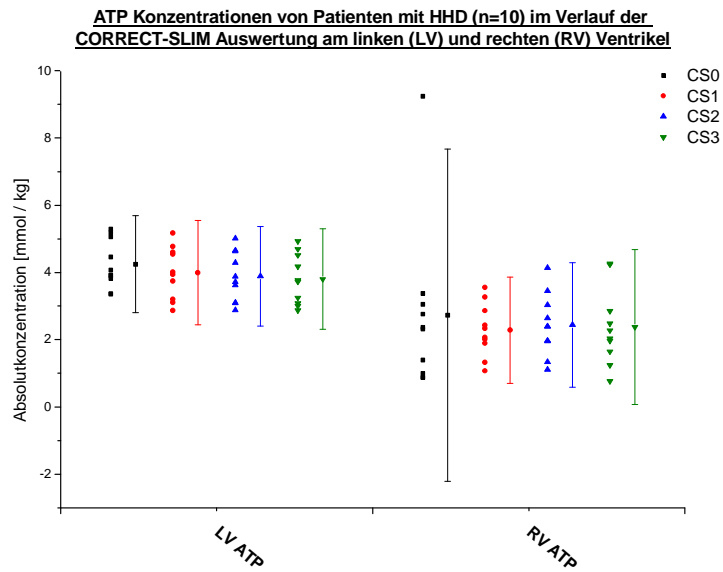


Abb. 3.47: Einzelwerte und MW \pm 2SD im Verlauf CS0 – CS3 für γ -ATP des Patientenkollektives II (HHD) für den linken und rechten Ventrikel im Vergleich.

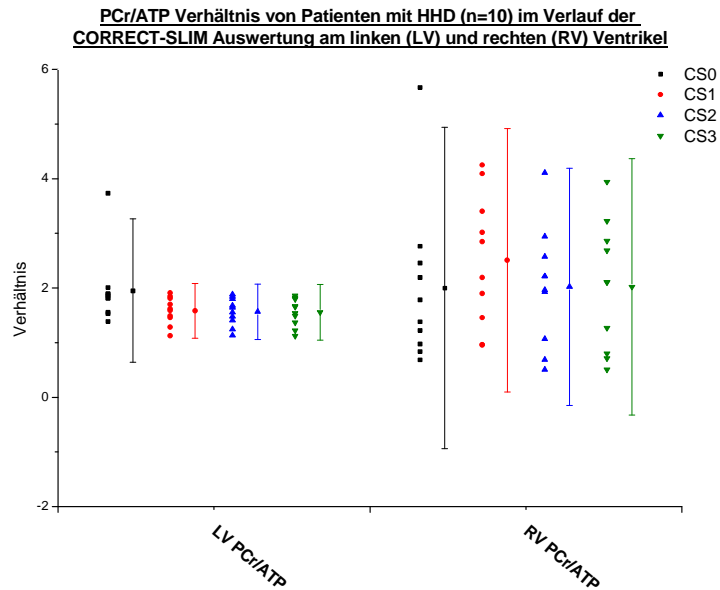


Abb. 3.48: Einzelwerte und MW \pm 2SD im Verlauf CS0 – CS3 für PCr/ γ -ATP des Patientenkollektives II (HHD) für den linken und rechten Ventrikel im Vergleich.

Patientenkollektiv III (AS)

Der Vergleich der Absolutkonzentrationen ergab in der CS0-Auswertung für PCr im Mittel um 4% geringere, für γ -ATP im Mittel um 21% geringere und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis im Mittel um 79% höhere Werte für den rechten Ventrikel im Vergleich zum linken Ventrikel. Für die Standardabweichungen der Ergebnisse des rechten Ventrikels ergaben sich im Vergleich zum linken Ventrikel erhöhte Werte. Für PCr zeigt sich eine 4,0-fach größere Standardabweichung im Vergleich ($6,3 \pm 4,8$ mmol/kg vs. $6,6 \pm 1,2$ mmol/kg), für γ -ATP eine 4,56-fach größere ($3,2 \pm 3,6$ mmol/kg vs. $4,3 \pm 0,8$ mmol/kg) und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis eine 5,0-fach größere Standardabweichung ($3,0 \pm 2,1$ mmol/kg vs. $1,6 \pm 0,4$ mmol/kg).

Für den Schritt CS1 lagen die Werte für PCr im Mittel um 22% niedriger, für γ -ATP im Mittel um 14% niedriger und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis im Mittel um 8% höher. Für die Standardabweichungen zum rechten Ventrikel fanden sich im Vergleich zum linken Ventrikel erhöhte Werte. Für PCr zeigt sich eine 1,4-fach größere Standardabweichung im Vergleich ($4,4 \pm 2,6$ mmol/kg vs. $5,7 \pm 1,9$ mmol/kg), für γ -ATP eine 3,46-fach größere ($3,6 \pm 2,7$ mmol/kg vs. $4,0 \pm 0,8$ mmol/kg) und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis eine 3,52-fach größere Standardabweichung ($1,8 \pm 1,8$ mmol/kg vs. $1,5 \pm 0,5$ mmol/kg).

Für den Schritt CS2 der CORRECT-SLIM Auswertung lagen die Werte des rechten Ventrikels für PCr im Mittel um 14% niedriger, für γ -ATP im Mittel um 9% und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis im Mittel um 22% höher. Für die Standardabweichungen der Ergebnisse des rechten Ventrikels ergaben sich im Vergleich zum linken Ventrikel erhöhte Werte. Für PCr zeigt sich eine 1,5-fach größere Standardabweichung im Vergleich ($4,7 \pm 3,0$ mmol/kg vs. $5,8 \pm 2,0$ mmol/kg), für γ -ATP eine 3,19-fach größere ($3,8 \pm 2,5$ mmol/kg vs. $4,1 \pm 0,8$ mmol/kg) und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis eine 4,49-fach größere Standardabweichung ($2,0 \pm 2,4$ mmol/kg vs. $1,4 \pm 0,5$ mmol/kg).

Für den Schritt CS3 lagen die Werte für PCr im Mittel um 15% niedriger, für γ -ATP im Mittel um 17% und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis im Mittel um 106% höher. Für die Standardabweichungen der Ergebnisse des rechten Ventrikels fanden sich im Vergleich zum linken Ventrikel erhöhte Werte. Für PCr zeigt sich eine 1,37-fach größere Standardabweichung im Vergleich ($4,7 \pm 2,7$ mmol/kg vs. $5,8 \pm 2,0$ mmol/kg), für γ -ATP eine 3,68-fach größere ($3,2 \pm 2,8$ mmol/kg vs. $4,0 \pm 0,8$ mmol/kg) und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis eine 5,96-fach größere Standardabweichung ($2,9 \pm 3,1$ mmol/kg vs. $1,5 \pm 0,5$ mmol/kg).

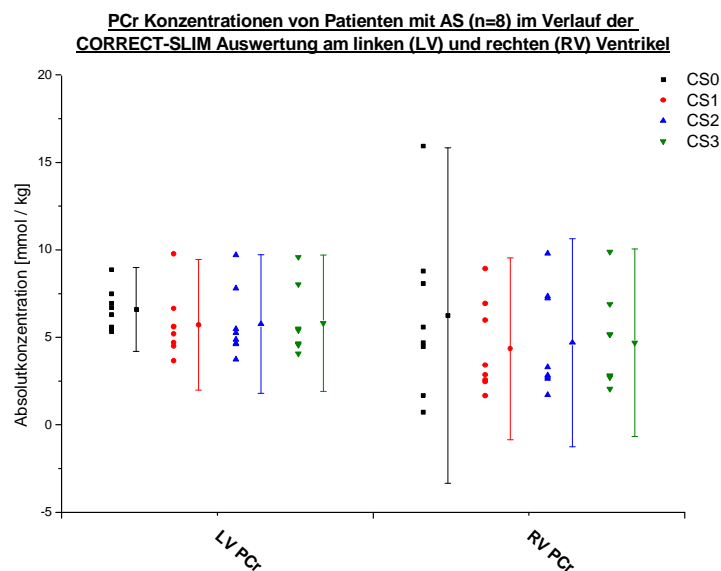


Abb. 3.49: Einzelwerte und MW \pm 2SD im Verlauf CS0 – CS3 für PCr des Patientenkollektives III (AS) für den linken und rechten Ventrikel im Vergleich.

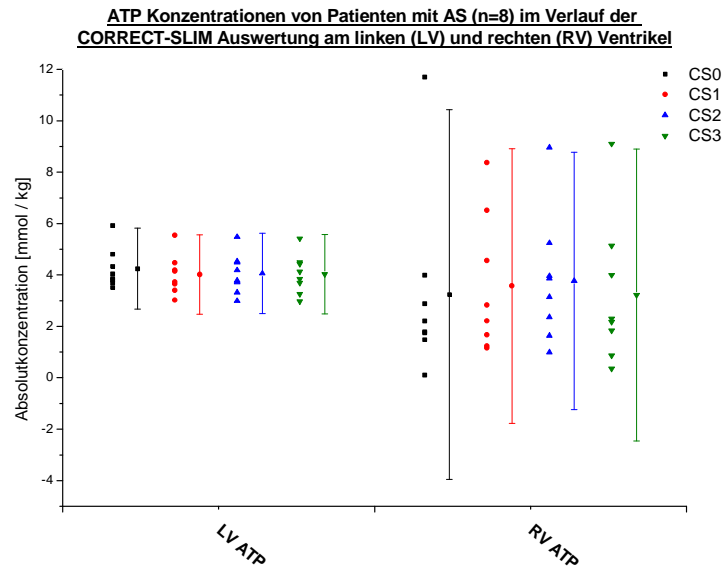


Abb. 3.50: Einzelwerte und MW \pm 2SD im Verlauf CS0 – CS3 für γ -ATP des Patientenkollektives III (AS) für den linken und rechten Ventrikel im Vergleich.

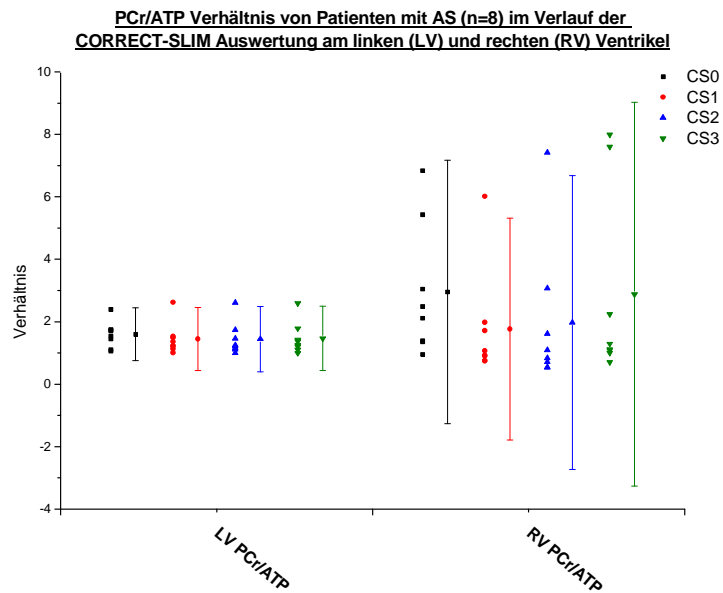


Abb. 3.51: Einzelwerte und MW \pm 2SD im Verlauf CS0 – CS3 für PCr/ γ -ATP des Patientenkollektives III für den linken und rechten Ventrikel im Vergleich.

Qualitätsparameter

Das Lokalisationskriterium für den rechten Ventrikel lag im Vergleich zum linken Ventrikel, im Verlauf von CS0 – CS3, im Mittel höher (siehe Abb. 3.52 bis Abb. 3.54).

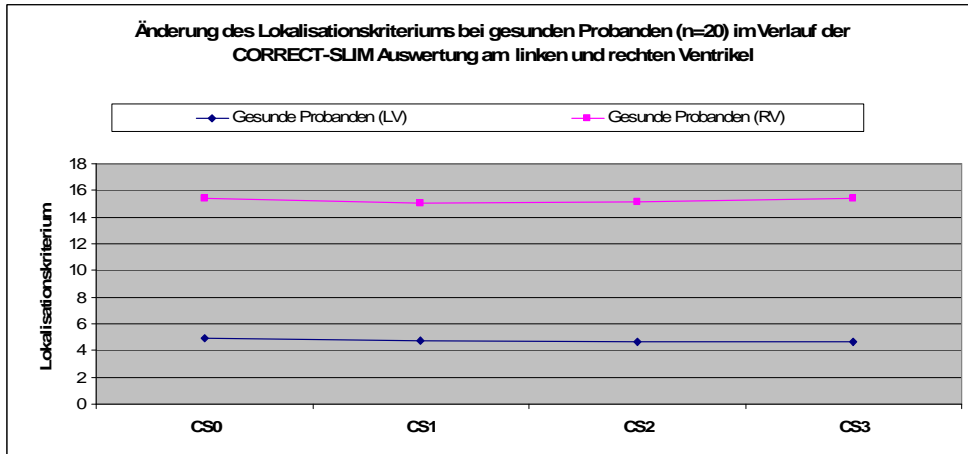


Abb. 3.52: Änderung des Lokalisationskriteriums (MW) im Verlauf CS0 – CS3 des Probandenkollektiv III für den linken (LV) und rechten (RV) Ventrikel im Vergleich.

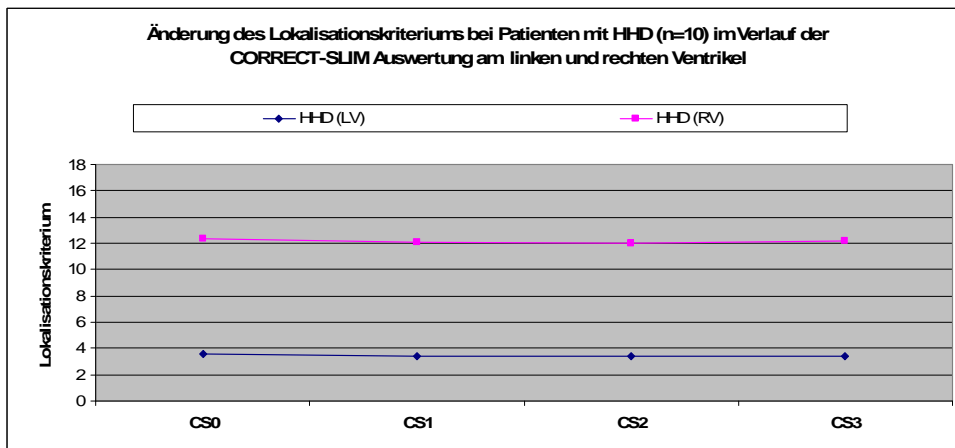


Abb. 3.53: Änderung des Lokalisationskriteriums (MW) im Verlauf CS0 – CS3 des Patientenkollektivs II für den linken (LV) und rechten (RV) Ventrikel im Vergleich.

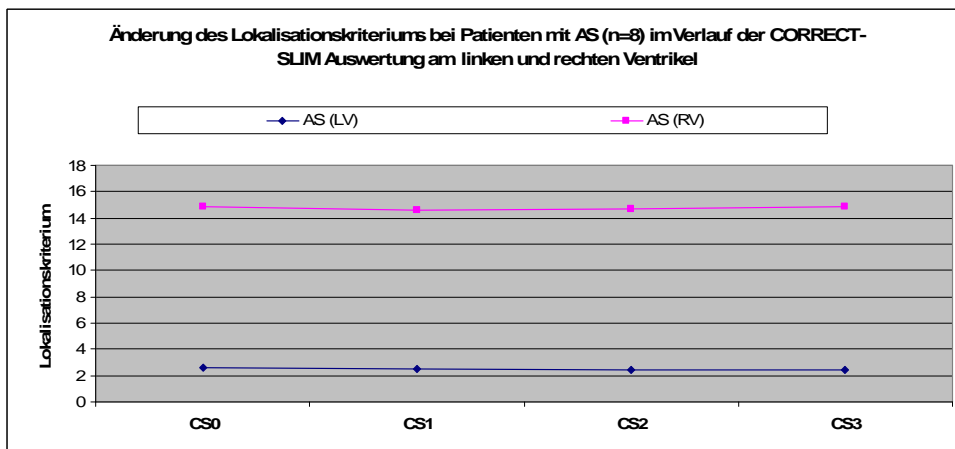


Abb. 3.54: Änderung des Lokalisationskriteriums (MW) im Verlauf CS0 – CS3 des Patientenkollektivs III für den linken (LV) und rechten (RV) Ventrikel im Vergleich.

Das Empfindlichkeitskriterium des rechten und linken Ventrikels, im Verlauf von CS0 – CS3, lag im Mittel in der gleichen Größenordnung (Abb. 3.55 bis Abb. 3.57).

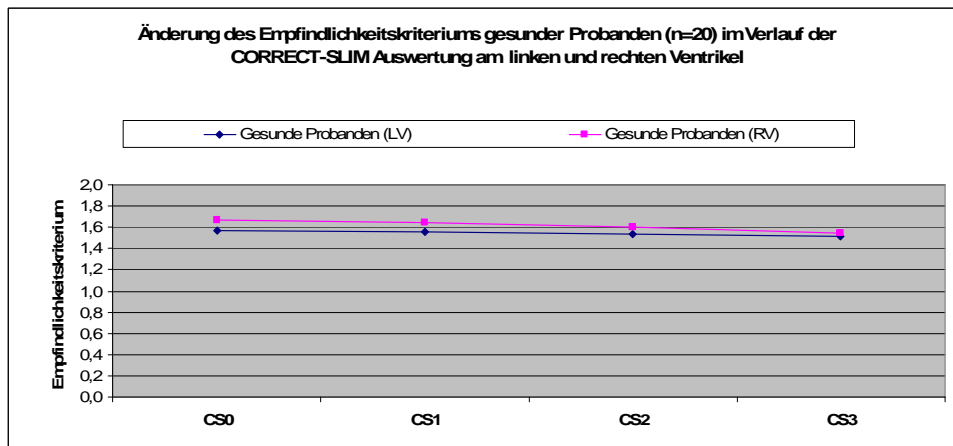


Abb. 3.55: Änderung des Empfindlichkeitskriteriums (MW) im Verlauf CS0 – CS3 des Probandenkollektives III für den linken (LV) und rechten (RV) Ventrikel im Vergleich.

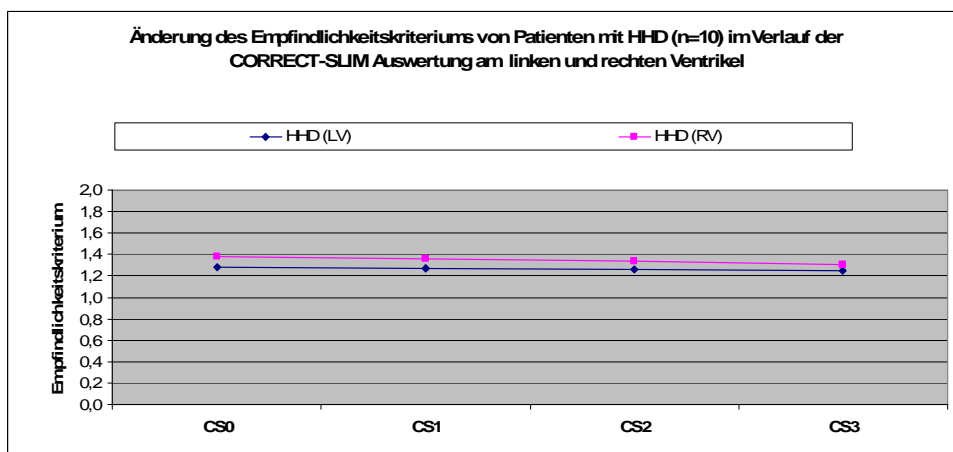


Abb. 3.56: Änderung des Empfindlichkeitskriteriums (MW) im Verlauf CS0 – CS3 des Patientenkollektives II für den linken (LV) und rechten (RV) Ventrikel im Vergleich.

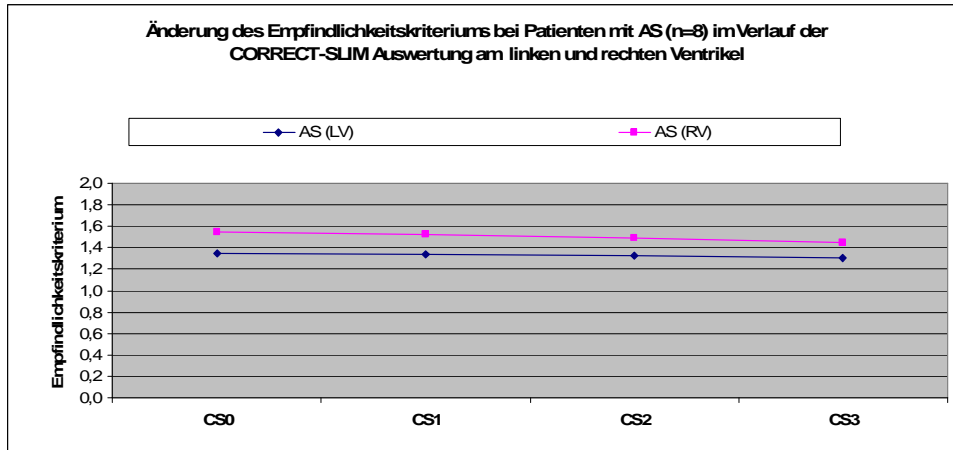


Abb. 3.57: Änderung des Empfindlichkeitskriteriums (MW) im Verlauf CS0 – CS3 des Patientenkollektives III für den linken (LV) und rechten (RV) Ventrikel im Vergleich.

Vergleich der Kontamination aus der Brustwand

Die Kontamination des Myokards des rechten Ventrikels durch das Brustwandkompartiment zeigt sich im Vergleich zum linken Ventrikel im Mittel deutlich ausgeprägter (siehe Abb. 3.58 bis Abb. 3.60). Die Reduktion der Kontamination durch CORRECT-SLIM für den rechten und linken Ventrikel erfolgt prozentual gesehen in der gleichen Größenordnung. Es zeigt sich jedoch ein deutlicher Unterschied in den Absolutwerten der Kontamination.

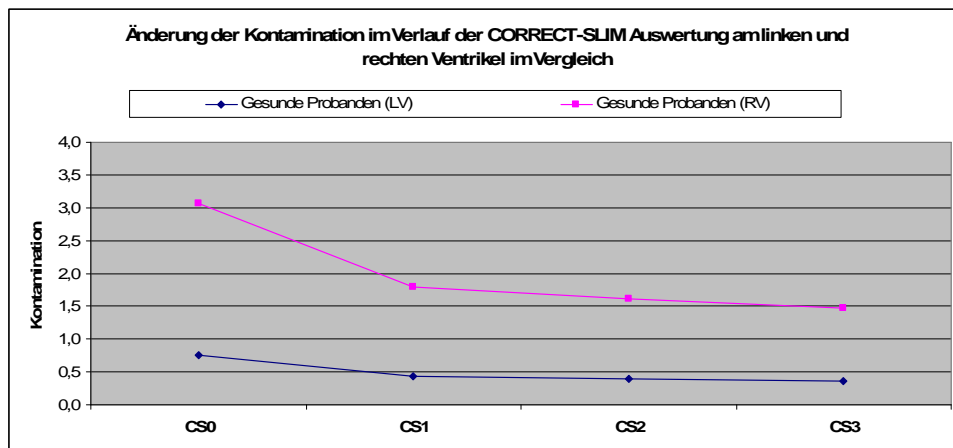


Abb. 3.58: Reduktion der Kontamination (MW) des Myokards durch die Brustwand für das Probandenkollektiv III am linken und rechten Ventrikel im Vergleich (CS0 – CS3).

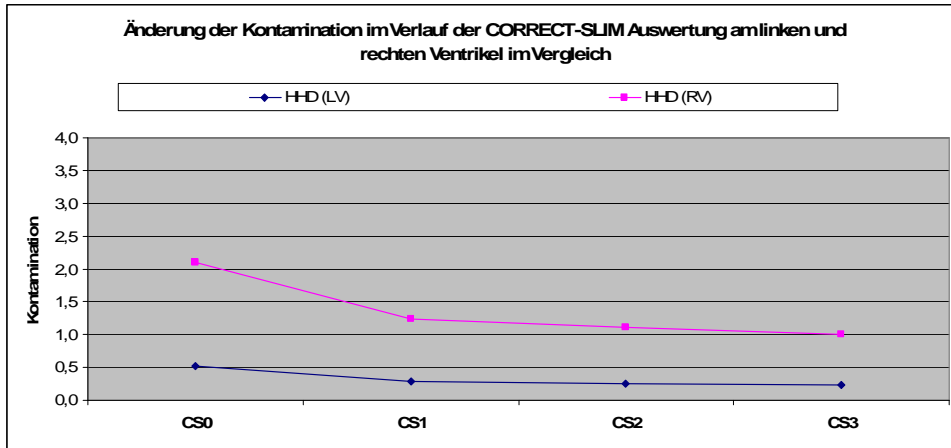


Abb. 3.59: Reduktion der Kontamination (MW) des Myokards durch die Brustwand für das Patientenkollektiv III am linken und rechten Ventrikel im Vergleich (CS0 –CS3).

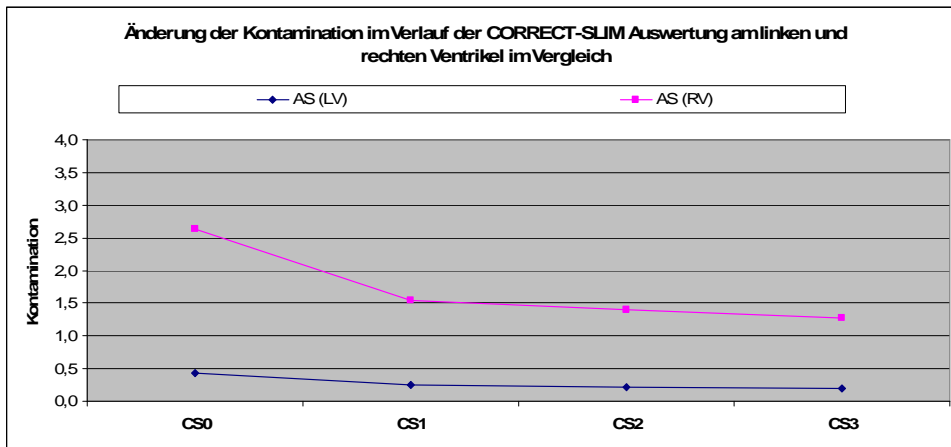


Abb. 3.60: Reduktion der Kontamination (MW) des Myokards durch die Brustwand für das Patientenkollektiv III am linken und rechten Ventrikel im Vergleich (CS0 –CS3).

Spektren

Für die Darstellung der erhaltenen Spektren sei auf Bildbeilage 8 bis Bildbeilage 16 verwiesen. Es wurde beispielhaft die Veränderung der Spektren bei jeweils drei gesunden Probanden, drei Patienten mit HHD und drei Patienten mit AS im Verlauf CS0 – CS3 dargestellt.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse des linken und rechten Ventrikels liegen im Mittel in der gleichen Größenordnung, jedoch weisen die Werte zum rechten Ventrikel teils höhere Standardabweichungen auf. Die Streuung der Werte zeigt sich ausgeprägter als am linken Ventrikel.

Für das Lokalisationskriterium des rechten Ventrikels zeigen sich im Vergleich zum linken Ventrikel im Verlauf von CS0 – CS3 wesentlich höhere Werte. Die Werte für das Empfindlichkeitskriterium des rechten und linken Ventrikels finden sich in gleicher Größenordnung. Die Reduktion der Kontamination durch CORRECT-SLIM erfolgt prozentual gesehen für den rechten und linken Ventrikel in der gleichen Größenordnung. Dennoch zeigen sich große Unterschiede die Absolutwerte der Kontamination betreffend.

4. DISKUSSION

4.1. In vivo Erfassung des Herzstoffwechsels

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen bereits heute, neben bösartigen Tumorerkrankungen, eine der großen Herausforderungen der Medizin, gerade in den westlichen Industrienationen dar [87,113,114]. Die ICD-Todesursachenstatistik von 2007 führt auf den ersten Rängen die chronisch-ischämische Herzkrankheit (9,3%) vor dem Herzinfarkt (7%), der Herzinsuffizienz (6%) und der Hypertensiven Herzkrankheit (2,2%) [114]. Für die kommenden Jahrzehnte ist aufgrund der stetig zunehmenden Lebenserwartung und dem hohem Lebensstandard der Bevölkerung mit einer weiteren Zunahme kardiovaskulärer Krankheitsbilder zu rechnen. Die Entwicklung kosteneffizienter Diagnose- und Therapieoptionen in diesem Bereich, stellt eine große Herausforderung an die Medizin für die kommenden Jahre dar. Hierbei könnte gerade die Früherfassung von Veränderungen des kardialen Energiestoffwechsels zu einer früheren Diagnose beitragen, noch bevor es zu irreversiblen strukturellen Veränderungen am Herzmuskel kommt.

In Diagnostik und Verlaufskontrolle kardialer Erkrankungen stellt die MR-Bildgebung bereits heute, u.a. aufgrund ihrer hervorragenden Auflösung im Bereich der Weichteile, den Goldstandard zur Bestimmung der Funktionsparameter und morphologischen Beurteilung des Herzens dar. Sowohl die Beurteilung der Vitalität als auch der Perfusion des Herzmuskels kann die MR-Bildgebung in der klinischen Routine leisten. Durch die MR-Koronarangiographie bietet sich weiterhin eine nicht-invasive Alternative zur konventionellen Koronarangiographie [48,97].

Die Endstrecke in der Pathogenese kardialer Erkrankungen stellt oftmals eine Veränderung der Morphologie und/oder der Funktion des Herzmuskels dar. Diesen makroskopischen Veränderungen gehen zumeist Änderungen auf zellulärer Ebene voraus oder man findet diese simultan zu den makroskopischen Veränderungen vorliegend. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass Alterationen des Energiestoffwechsels am Herzen eine Rolle in der Pathogenese kardialer Erkrankungen spielen [8,9,54,58,61,84,85,86,87,123,131,132].

Dies begründet die Wichtigkeit und Bedeutung von Untersuchungsmethoden, die, neben der morphologischen Darstellung und Funktionsbeurteilung des Herzmuskels, eine frühzeitige und genaue Erfassung von Störungen des kardialen Zellstoffwechsels erlauben.

Die MR-Technik ist die derzeit einzige Technologie, die in der Lage ist sowohl Morphologie, Funktion, Vitalität, Perfusion, Koronargefäßsystem als auch den Metabolismus des Herzens nicht-invasiv zu erfassen [48,97]. Bedingt durch technische Limitationen konnte die MRS bis heute jedoch nicht in der klinischen Routine etabliert werden und findet derzeit lediglich Anwendung im Bereich experimenteller kardiologischer Studien [22,54,88,119,].

Eine Weiterentwicklung mit dem Ziel einer kombinierten MRI/MRS Untersuchung („one-stop-shop for cardiac imaging“ (Pohost (2008) [97]) in der klinischen Routine würde neue Wege in Diagnostik und Patientenmonitoring eröffnen. Gerade im Hinblick auf ein kardiales Langzeitmonitoring wäre die Entwicklung einer kombinierten nicht-invasiven Untersuchungsmethode eine lohnende Aufgabe.

Die einzige Möglichkeit die derzeit ebenfalls in der Lage ist quantitative Aussagen über Metaboliten des Energiestoffwechsels des Herzens zu machen ist die Herzmuskelbiopsie. Der Einsatz erfolgt jedoch auf Grund der Invasivität und der mit ihr verbundenen Risiken eher zurückhaltend und vor allem im Bereich histologischer Fragestellungen [31,34,43,94,108,116]. Zu den Risiken, zählen vor allem die Gefahr von Herzrhythmusstörungen sowie die Perforation der Herzwand mit nachfolgender Herzbeutelamponade. Weitere limitierende Faktoren für den Einsatz als Methode zur Beurteilung des Energiestoffwechsels stellen vor allem die nur stellvertretend kleinen Gewebeproben dar mit denen Rückschlüsse auf den globalen Energiestatus des Herzens gemacht werden sollen [86,87,118]. So können bei der Probengewinnung durch Biopsien aus fibrotischen Arealen, falsche Rückschlüsse auf den globalen Herzstoffwechsel gezogen werden [118]. Die Gewebeproben müssen nach Entnahme umgehend mittels flüssigen Stickstoffs tiefgefroren werden um sie so für die spätere biochemische Analyse zu konservieren. Hierbei spielt der Faktor Zeit eine wesentliche Rolle. So kommt es im Rahmen der Probeentnahme bei der Herzmuskelbiopsie für die Dauer von ca. 30 Sekunden zu einer Nährstoffunterversorgung der Probe. In Studien konnte gezeigt werden, dass bereits nach einer ca. 25-sekündigen Ischämie eine

Abnahme der PCr Konzentration von 30% auftritt und es somit zu falsch niedrigen Werten für die Metaboliten des Energiestoffwechsels kommen kann [29,118]. Bisher vorliegende invasiv bestimmte Ergebnisse für PCr und ATP konnten mit der ^{31}P -MRS übereinstimmend gemessen werden [21,48,79,86,118]. Es sei angemerkt, dass die aus Biopsien bestimmten Konzentrationen für PCr im Myokard, die tatsächliche Konzentration unterschätzen. Durch eine Korrektur zeigen sich jedoch übereinstimmende Ergebnisse zu den mittels ^{31}P -MRS ermittelten Werten. Die ATP Konzentrationen liegen in Biopsiedaten bei ca. 4 -7 mmol/kg wet weight in guter Übereinstimmung mit den bisherigen ^{31}P -MRS Untersuchungen [118].

Bis heute wurden zahlreiche spektroskopische Studien zum Energiestoffwechsel des menschlichen Herzens, sowohl für herzgesunde als auch für kardial erkrankte Kollektive veröffentlicht. So existiert eine Vielzahl verschiedener Untersuchungen zum Energiestoffwechsel bei Patienten mit Aortenstenose, hypertensiver Herzkrankheit, Kardiomyopathien, Herzinsuffizienz, nach Herzinfarkt u.a. [3,6,8,9,30,32,62,68,84,131,132,133]. Dennoch sind die Ergebnisse teilweise schwer bzw. nur bedingt miteinander vergleichbar, da unterschiedliche Lokalisationstechniken und Auswerteverfahren zur Anwendung kamen.

Eine Vielzahl von Studien quantifizierte vor allem das PCr/ATP Verhältnis, als einen Parameter für den energetischen Zustand der Zelle [10,87], welcher jedoch gleichsinnige Veränderungen von PCr und ATP im Energiestoffwechsel nicht erfassen kann [4,79]. Durch die Verwendung einer externen oder internen Referenzprobe wird die Bestimmung von Absolutkonzentrationen der Metaboliten PCr und ATP und somit die Erfassung gleichsinniger Veränderungen möglich (siehe Tab. 4.2).

	<u>PCr/ATP</u> [mmol / kg]
Weiss et al. 1990 [102]	1,72 ± 0,15
Bottomley et al. 1991 [20]	1,93 ± 0,21
DeRoos et al. 1992 [38]	1,65 ± 0,26
Neubauer et al. 1992 [85]	1,95 ± 0,45
Yabe et al. 1994 [133]	1,85 ± 0,28
Beer et al. 1997 [5]	1,69 ± 0,23
Neubauer et al. 1997 [84]	2,02 ± 0,11
Beer et al. 2000 [9]	1,65 ± 0,21
Crilley et al. 2003 [32]	2,44 ± 0,3
Heyne et al. 2006 [52]	2,07 ± 0,17

Tab. 4.1: Überblick über das in Studien ermittelte PCr/ATP Verhältnis (MW ± SD) für herzgesunde Kollektive.

	<u>PCr</u> [mmol / kg]	<u>ATP</u> [mmol / kg]	<u>PCr/ATP</u>	<u>Lokalisationstechnik</u>
Bottomley et al. 1990 [18]	11,3 ± 3	6,9 ± 1,6		3D-CSI
Okada et al. 1992 [92]	11,3 ± 3,7	7,4 ± 1,6		1D-CSI
Yabe et al. 1995 [132]	12,2 ± 4,3	7,7 ± 3,0		1D-CSI
Bottomley et al. 1996 [17]	10 ± 2,0	5,8 ± 1,6		1D-CSI
Okada et al. 1998 [91]				DRESS
(27-38 Jahre)	13,5 ± 1,9	8,2 ± 1,4	1,7 ± 0,3	
(43-84 Jahre)	9,7 ± 2,5	6,4 ± 1,8	1,6 ± 0,4	
Meininger et al. 1999 [79]	7,9 ± 2,2	4,8 ± 0,6	1,64 ± 0,45	3D-CSI (SLOOP)
Beer et al. 2002 [8]	8,8 ± 1,3	5,7 ± 1,0	1,59 ± 0,33	3D-CSI (SLOOP)
Köstler et al. 2006 [65]	8,7 ± 2,6	4,6 ± 1,0	1,9 ± 0,5	3D-CSI (SLOOP)

Tab. 4.2: Überblick über die in Studien ermittelten Absolutkonzentrationen für PCr und ATP sowie ihr Verhältnis (MW ± SD) für herzgesunde Kollektive.

Die Schwierigkeiten der ³¹P-MRS liegen bis heute v.a. in der geringen Sensitivität und Konzentration der Phosphorkerne im Gewebe sowie der Kontamination des Signals durch umliegendes Gewebe [22,119,124]. Mit der Entwicklung von SLOOP, welches eine Anpassung des Untersuchungsvolumens an anatomische Grenzen erlaubt, konnte eine deutliche Verbesserung der Kontamination aus umliegenden Gewebe- und Blutanteilen erzielt werden [4,79,124].

Die Untersuchungen mit SLOOP konnten dennoch zeigen, dass die kardialen Kompartimente teilweise stark von muskulären Anteilen aus der Brustwand kontaminiert werden. Um die Kontamination aus diesen Arealen weiter zu reduzieren wurde von Weng et al. (2005) die CORRECT-SLIM Auswertung, basierend auf dem SLOOP-Algorithmus entwickelt. CORRECT-SLIM nutzt systematisch die Informationen zur Brustwandkontamination in den einzelnen Rechenschritten um die Kontamination im Bereich der Myokardkompartimente zu verringern und eine bessere Signalausbeute zu erhalten [128,129].

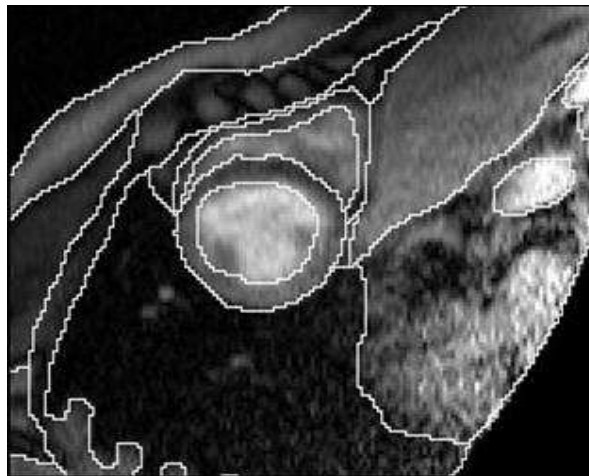


Abb. 4.1: anatomische Anpassung des Untersuchungsvoxels an die Organgrenzen in der Auswertung mit SLOOP.

Der große Teil der ^{31}P -MRS Studien am menschlichen Herzen konzentriert sich derzeit vor allem auf das Myokard des linken Ventrikels. Nur sehr wenige Studien konnten bisher Ergebnisse für den rechten Ventrikel liefern [47,90,112]. So konnte Spindler et al. (2005) bei einem Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie die Möglichkeit der Bestimmung des PCr/ATP Verhältnisses zeigen (1,6 mmol/kg vs. 2,0 mmol/kg (vor bzw. nach Behandlung mit Bosentan)).

Einer der Gründe für die nur geringe Studienlage der ^{31}P -MRS am rechten Ventrikel liegt, neben der geringen Sensitivität, vor allem an der nur geringen Volumengröße des rechten Ventrikels im Vergleich zum linken, die sich nahe der Auflösungsgrenze befindet. So liegt die durchschnittliche LV-Wanddicke bei 0,64-0,74 cm/m² KOF, die durchschnittliche RV-Wanddicke im Schnitt zwischen 0,20-0,24 cm/m² KOF abhängig von Lebensalter und Trainingszustand [64].

Eine Möglichkeit zur Erfassung des Stoffwechsels, sowohl des linken als auch rechten Ventrikels, könnte einer globalen Sicht des Herzmuskels Rechnung tragen und zu einem besseren Verständnis in der Pathogenese kardialer Erkrankungen beitragen.

In dieser Arbeit wurden erstmals Untersuchungen mit CORRECT-SLIM an größeren Probanden- und Patientenkollektiven durchgeführt um Aussagen hinsichtlich der Wertigkeit des Verfahrens zu ermöglichen. Hierfür wurden die Ergebnisse von CORRECT-SLIM mit SLOOP als bisherigem Goldstandard verglichen.

Durch die zu erwartende Verbesserung hinsichtlich einer Verringerung der Kontamination aus der Muskulatur der Brustwand wurde weiterhin die Möglichkeit zur Detektion und Absolutquantifizierung von Spektren aus dem rechten Ventrikel mittels CORRECT-SLIM evaluiert.

Diese Arbeit liefert somit erstmalig eine gleichzeitige Untersuchung zum Energiestoffwechsel, sowohl des linken als auch des rechten Ventrikels, für verschiedene Probanden- und Patientenkollektive.

4.2. Veränderungen im kardialen Energiestoffwechsel

Als Ursache für die quantitativen Veränderungen im kardialen Energiestoffwechsel werden derzeit zwei Mechanismen diskutiert. Hierzu gehört zum einen ein Verlust der Gesamtkreatinkonzentration, aufgrund eines PCr-Verlustes, welcher durch Zellmembranveränderungen bedingt ist [33]. Zum anderen wird ein erhöhter ATP-turn-over bzw. eine ineffiziente Kommunikation zwischen Mitochondrien und Sarkomeren diskutiert, was zu erhöhten ADP-Konzentrationen führt. Die erhöhten ADP-Konzentrationen führen in der Folge zu einer scheinbaren Erhöhung der ATP-Konzentration [126]. Der Grund hierfür liegt in der Überlagerung der Resonanzspektren von γ -ATP und α -ATP durch die ADP-Resonanzen. Letztendlich können diese Mechanismen zu einer veränderten Quantifizierung beitragen, mit einer Reduktion des Verhältnisses von PCr/ATP bzw. Verlust von PCr oder scheinbarer Erhöhung von ATP. Der genaue Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie und metabolischen Veränderungen in den Anfangsstadien konnte bisher jedoch noch nicht hinreichend geklärt werden, da die Vielzahl der Studien bislang bei Patienten mit fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung durchgeführt wurden [38,69,85].

Eine Korrelation morphologischer, funktioneller und metabolischer Veränderungen ist insofern von besonderem Interesse.

4.3. Untersuchung des kardialen Energiestoffwechsels bei Jugendlichen

Die kombinierte Untersuchung morphologischer, funktioneller und metabolischer Parameter in einem Untersuchungsgang für die jugendlichen Kollektive (Probandengruppe I, Patientengruppe I) konnte eine Reduzierung des Energiestoffwechsels bei noch normaler Pumpfunktion zeigen.

Die Auswertung der morphologischen Parameter konnte eine grenzwertig signifikant erhöhte LV-Masse der kranken Jugendlichen im Vergleich zu LV-Masse des altersadaptierten Vergleichskollektiv ($147 \pm 41\text{g}$ vs. $97 \pm 16\text{g}$; $p=0,057$) zeigen. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der funktionellen Parameter konnten nicht nachgewiesen werden.

Die Untersuchungen hinsichtlich der metabolischen Veränderungen konnten im CS0-Schritt der CORRECT-SLIM Auswertung für den Metaboliten PCr eine Tendenz zur Abnahme ($7,9 \pm 1,0$ mmol/kg vs. $9,1 \pm 2,5$ mmol/kg; $p=0,69$) sowie für γ -ATP eine Tendenz zur Erhöhung ($4,8 \pm 1,1$ mmol/kg vs. $3,7$ mmol/kg; $p=0,11$) der kranken Jugendlichen im Vergleich zu den gesunden Jugendlichen nachweisen. Weiterhin fand sich eine Reduktion des PCr/ γ -ATP Verhältnisses der kranken Jugendlichen im Vergleich zu den gesunden Jugendlichen mit grenzwertiger Signifikanz ($1,70 \pm 0,40$ vs. $2,44 \pm 0,30$; $p=0,057$). Dies steht in guter Übereinstimmung zu den Ergebnissen von Crilley et al (2003) [32], welche in einer Studie mit HCM-Patienten ($n=31$; 12-72 Jahre; mittleres Alter 41 Jahre) ein signifikant reduziertes PCr/ATP Verhältnis von $1,70 \pm 0,43$ im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ($n=13$; 9-73 Jahre; mittleres Alter 40 Jahre) mit $2,44 \pm 0,30$ nachweisen konnten. Eine weitere Studie von Jung et al. (1998) [62] konnte für asymptotische HCM-Patienten ($n=14$; 16 ± 7 Jahre) ein signifikant reduziertes PCr/ATP Verhältnis von $1,98 \pm 0,37$ im Gegensatz zu $2,46 \pm 0,53$ eines gesunden Vergleichskollektiv ($n=11$; 27 ± 3) nachweisen.

CORRECT-SLIM konnte wie erwartet in den Schritten CS1 – CS3 die Kontamination des Myokardsignals aus Brustwandarealen reduzieren. Nach 3 Reduktionsschritten (CS3) konnte die Kontamination bei den kranken Jugendlichen um $61 \pm 3\%$, bei den gesunden Jugendlichen um $58 \pm 2\%$ reduziert werden. Die größte Reduktion wurde nach dem ersten Reduktionsschritt (CS1) mit $54 \pm 3\%$ für die kranken und $49 \pm 2\%$ für

die gesunden Jugendlichen erzielt. Die Änderungen der weiteren Qualitätsparameter, des Localization criterion und der Efficiency, ließen keine relevanten Qualitätseinbußen erkennen.

Durch die Reduktion von Kontamination wurde in CORRECT-SLIM in den Schritten CS1 – CS3 in den meisten Fällen die Absolutkonzentrationen für PCr und γ -ATP bzw. für das Verhältnis PCr/ γ -ATP reduziert, was einer Verminderung einer positiven Signalkontamination entspricht. In einigen Fällen kam es jedoch auch zu einer Zunahme der einzelnen Werte, welches sich durch eine Reduktion von Anteilen negativer Signalkontamination verstehen lässt. Im Mittel fand sich eine Reduktion der Werte (CS0 vs. CS3) von 14% (Patienten) und 29% (Probanden) für PCr, eine Reduktion für γ -ATP von 11% (Probanden) bzw. eine Zunahme von 3% (Patienten). Für das PCr/ γ -ATP Verhältnis ergab sich eine Reduktion um 14% (Patienten) sowie um 20% (Probanden) im Mittel.

Die Absolutwerte für PCr in den Schritten CS1 – CS3 bei den gesunden Probanden lagen deutlich unter den mit bisherigen Methoden zur Absolutquantifizierung mittels ^{31}P -MRS ermittelten Werten ($<7,9$ mmol/kg [79]). Die Werte für γ -ATP unterlagen einer geringeren absoluten Veränderung, lagen jedoch ebenfalls unterhalb der Ergebnisse aus bisherigen Studien (4,6 – 7,7 mmol/kg [65,133]).

Für das Patientenkollektiv konnten, in den Schritten CS1 – CS3, Werte in der Größenordnung der Ergebnisse von Okada et al. (1998) [91], welcher für Patienten mit HCM (n=10; 16 – 69 Jahre; mittleres Alter 49) Konzentrationen von PCr mit $6,1 \pm 2,2$ mmol/kg, γ -ATP mit $4,1 \pm 1,3$ mmol/kg und PCr/ATP von $1,60 \pm 0,60$ bestimmen konnte.

Für die Absolutwerte von PCr und γ -ATP konnten in den Ergebnissen aus CS1-CS3 zwischen den Kollektiven keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Es fand sich lediglich eine deutliche Tendenz zur Erhöhung von γ -ATP der Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden ($p=0,11$).

Die Ergebnisse für das Verhältnis von PCr/ γ -ATP konnten über alle Reduktionsschritte hinweg sowohl für die Patienten als auch für die Probanden in guter Übereinstimmung zu bisherigen Studien bestimmt werden und ließen eine deutliche Tendenz zur Reduktion des PCr/ γ -ATP Verhältnisses der Patienten im Vergleich zu den Probanden

erkennen, wengleich nur eine grenzwertige statistische Signifikanz ($p=0,057$) erreicht wurde.

Limitationen der Studie:

Zu den Limitationen der Studie gehört sicherlich die kleine Fallzahl der untersuchten Patienten und Probanden, die eine deutlichere Signifikanz der beobachteten Unterschiede nicht zulässt. Jedoch stellen die jugendlichen Kardiomyopathien eine durchaus seltene Erkrankungsgruppe dar. Es ließen sich dennoch, trotz der kleinen Fallzahl, im Patientenkollektiv vergleichbare Ergebnisse zu bisherigen Studien nachweisen. [32,62,91].

Schlussfolgerungen der Untersuchung:

- 1.) *Mit den Untersuchungen konnte erstmalig bei sehr jungen Patienten mit HCM Trends einer metabolischen Veränderung im Stoffwechsel nachgewiesen werden. Hierbei scheint das Verhältnis PCr/ γ -ATP im Vergleich zum Kontrollkollektiv als verlässlichster Indikator zu dienen.*
- 2.) *Die Ergebnisse für die Absolutkonzentrationen (CS1-CS3) erfahren im Vergleich zur CS0 Auswertung eine teilweise starke Reduktion, insbesondere für PCr. Dies unterschätzt möglicherweise die tatsächlichen Absolutkonzentrationen der einzelnen Metaboliten im Gewebe. Das PCr/ γ -ATP Verhältnis liegt über alle Messungen im erwarteten Bereich.*
- 3.) *CORRECT-SLIM reduziert nachweislich die Kontamination aus dem Brustwandkompartiment, ohne relevante Einbußen bei den weiteren Qualitätsparametern.*

4.4. Evaluation von CORRECT-SLIM am linken Ventrikel

Nach initialen Untersuchungen zur Absolutquantifizierung mittels CORRECT-SLIM an den jugendlichen Kollektiven, die jedoch mit nur geringer Fallzahl durchgeführt wurden, wurden in der Folge Untersuchungen an einem größeren Kollektiv (Probandenkollektiv II) zur Evaluation von CORRECT-SLIM unternommen. Hierbei sollte initial überprüft werden, ob CORRECT-SLIM vergleichbare Ergebnisse zu bisherigen SLOOP-Auswertungen am linken Ventrikel liefern kann. Es wurde hierfür das herzgesunde Probandenkollektiv II (n=30), für das bereits verlässliche SLOOP Ergebnisse aus früheren Studien von Köstler et al. (2006) [65] vorlagen, mit CORRECT-SLIM erneut ausgewertet.

Es ließ sich eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse aus CS0 mit den SLOOP-Ergebnissen nachweisen.

Weiterhin konnte im Rahmen der Untersuchungen, die von Köstler et al. (2006) gefundene Reduktion der PCr und γ -ATP Konzentration mit zunehmendem Lebensalter bestätigt werden. Studien von Okada et al. (1998) [91] und Schocke et al. (1998) [107] konnten diesen Zusammenhang ebenfalls belegen.

Um Aussagen hinsichtlich einer Wertigkeit der CORRECT-SLIM Schritte CS1 - CS3 zu machen, wurden die Ergebnisse hieraus mit den Ergebnissen aus CS0 verglichen. Es zeigte sich eine Abnahme der Metabolitenkonzentrationen bei zunehmenden Standardabweichungen. Im Rahmen der Auswertungen sanken die Werte (CS0 vs. CS3) für PCr im Mittel um 24% ($8,8 \pm 2,5$ mmol/kg vs. $6,6 \pm 3,0$ mmol/kg), für γ -ATP um 12% ($4,6 \pm 1,0$ mmol/kg vs. $4,1 \pm 1,8$ mmol/kg) und für das PCr/ γ -ATP Verhältnis um 12% ($1,9 \pm 0,5$ vs. $1,7 \pm 0,6$).

Die Absolutwerte für PCr bei den gesunden Probanden lagen deutlich unter den mit bisherigen Methoden zur Absolutquantifizierung mittels ^{31}P -MRS ermittelten Werten ($<7,9$ mmol/kg [79]). Die Werte für γ -ATP unterlagen einer geringeren absoluten Veränderung, lagen jedoch ebenfalls unterhalb der Ergebnisse aus bisherigen Studien ($4,6 - 7,7$ mmol/kg [65,133]).

Die Werte für das PCr/ γ -ATP Verhältnis konnten dennoch eine gute Übereinstimmung zu Ergebnissen aus anderen Studien zeigen [5,38,79,91,102].

Der gefundene Zusammenhang einer Reduktion der PCr und ATP Konzentrationen mit steigendem Lebensalter konnte mit den Ergebnissen des CS0- und CS3-Schrittes von CORRECT-SLIM Schrittes nachgewiesen werden.

CORRECT-SLIM konnte wie erwartet in den Schritten CS1 – CS3 die Kontamination des Myokardsignals aus Brustwandarealen senken. Nach 3 Reduktionsschritten (CS3) konnte die Kontamination im Mittel um $53 \pm 9\%$ reduziert werden. Die größte Reduktion wurde nach dem ersten Reduktionsschritt (CS1) mit im Mittel $41 \pm 5\%$ erzielt. Die Änderungen der weiteren Qualitätsparameter, das Localization criterion und die Efficiency, ließen keine größeren Qualitätseinbußen erkennen.

Durch die Reduktion von Kontamination konnte CORRECT-SLIM in den Schritten CS1 – CS3 in den meisten Fällen die Absolutkonzentrationen für PCr und γ -ATP bzw. für das Verhältnis PCr/ γ -ATP reduzieren, was eine Verminderung einer positiven Signalkontamination entspricht. In einigen Fällen kam es jedoch auch zu einer Zunahme einzelner Werte, welches sich durch eine Reduktion von Anteilen negativer Signalkontamination verstehen lässt.

Schlussfolgerungen der Untersuchung:

- 1.) *Mit den Untersuchungen wurde erstmalig an einem größeren Kollektiv eine Erfassung des Energiestoffwechsels gesunder Probanden mittels CORRECT-SLIM unternommen. Es ließ sich zeigen, dass die Ergebnisse des CS0-Schrittes von CORRECT-SLIM in guter Übereinstimmung zu Ergebnissen der SLOOP-Auswertung stehen.*
- 2.) *Die Ergebnisse für die Absolutkonzentrationen in den Schritten CS1 – CS3 liegen im Vergleich mit bisherigen Studien unterhalb bzw. an der unteren Grenze. Nach der CS0 Auswertung findet eine teilweise starke Reduktion, insbesondere für PCr statt, welche möglicherweise die tatsächlichen Absolutkonzentrationen der einzelnen Metaboliten im Gewebe unterschätzt. Gleichzeitig kommt es zu einer Zunahme der Standardabweichungen.*
- 3.) *Das PCr/ γ -ATP Verhältnis liegt über alle Messungen im erwarteten Bereich und steht in Einklang mit bisherigen Studien.*

- 4.) *CORRECT-SLIM* reduziert nachweislich die Kontamination aus dem Brustwandkompartiment, ohne relevante Einbußen bei den weiteren Qualitätsparametern.

4.5. Evaluation von CORRECT-SLIM am rechten Ventrikel

Die bisherige Studienlage zu quantitativen ^{31}P -MRS Untersuchungen am rechten Ventrikel ist sehr gering [47,90,112]. Die enge örtliche Beziehung zur Brustwand und die nur geringe Volumengröße des rechten Ventrikels stellen hierbei die größten Herausforderungen an die Technik dar.

Ziel der Untersuchungen war es, mittels der neu entwickelten Methode CORRECT-SLIM, erstmals quantitative Untersuchungen zum Energiestoffwechsel des rechten Ventrikels durchzuführen. Hierbei sollte untersucht werden, ob sinnvolle Spektren für den rechten Ventrikel detektiert werden können bzw. ob eine sinnvolle Absolutquantifizierung möglich ist.

Es wurden hierfür gesunde Probanden, Patienten mit hypertensiver Herzkrankheit (HHD) und Patienten mit Aortenklappenstenose (AS) untersucht. Eine eindeutige Segmentierbarkeit des rechten Ventrikels in der spektroskopischen Bildinformation wurde für den Einschluss der Patienten zur Studie berücksichtigt. Die Auswertung mittels CORRECT-SLIM wurde bei allen drei Kollektiven sowohl für den linken als auch den rechten Ventrikel durchgeführt.

Linker Ventrikel:

Für den linken Ventrikel zeigte sich eine Tendenz zur Reduktion von PCr der Patienten mit AS im Vergleich zu gesunden Probanden ($6,6 \pm 1,2$ mmol/kg vs. $8,2 \pm 2,5$ mmol/kg) sowie eine Tendenz zur Reduktion von PCr/ γ -ATP ($1,6 \pm 0,4$ vs. $2,0 \pm 0,6$). Die Ergebnisse aus dem CS0-Schritt für den linken Ventrikel stehen somit in guter Übereinstimmung zu Ergebnissen aus Studien von Beer et al. (2002) [8], die bei Patienten mit HHD (n=10) im Vergleich zu gesunden Probanden (n=10) keine signifikanten Unterschiede im Energiestoffwechsel detektieren konnte, wohingegen sich bei Patienten mit Aortenstenose (n=10) im Vergleich zu gesunden Probanden eine signifikante Reduktion der PCr Konzentration ($6,3 \pm 1,5$ mmol/kg vs. $8,8 \pm 1,3$ mmol/kg) und eine gleichzeitige Tendenz zur Abnahme von γ -ATP ($4,9 \pm 0,9$ mmol/kg vs. $5,7 \pm 1,0$ mmol/kg) und PCr/ γ -ATP ($1,3 \pm 0,2$ vs. $1,6 \pm 0,3$) zeigen ließ.

CORRECT-SLIM konnte in den Schritten CS1 – CS3 die Kontamination des Myokardsignals aus Brustwandarealen reduzieren. Nach 3 Reduktionsschritten (CS3) konnte die Kontamination bei den gesunden Probanden im Mittel um $53 \pm 4\%$, bei den

Patienten mit HHD im Mittel um $54 \pm 4\%$ und bei den Patienten mit AS im Mittel um 54 ± 3 reduziert werden. Die größte Reduktion wurde wiederum nach dem ersten Reduktionsschritt (CS1) mit $42 \pm 6\%$ (gesunde Probanden), $43 \pm 6\%$ (HHD) und $42 \pm 6\%$ (AS) im Mittel erzielt. Die Änderungen der weiteren Qualitätsparameter, des Localization criterion und der Efficiency, ließen keine relevanten Qualitätseinbußen erkennen.

Durch die Reduktion von Kontamination reduzierte CORRECT-SLIM in den Schritten CS1 – CS3 in den meisten Fällen die Absolutkonzentrationen für PCr und γ -ATP bzw. für das Verhältnis PCr/ γ -ATP, was eine Verminderung einer positiven Signalkontamination entspricht. In einigen Fällen kam es jedoch auch zu einer Zunahme der einzelnen Werte, welches sich durch eine Reduktion von Anteilen negativer Signalkontamination verstehen lässt. Im Mittel fand sich eine Reduktion der Werte (CS0 vs. CS3) von 27% (gesunde Probanden), 25% (HHD) und 13% (AS) für PCr, eine Reduktion für γ -ATP von 10% (gesunde Probanden), 10% (HHD) und 5% (AS). Für das PCr/ γ -ATP Verhältnis ergab sich eine Reduktion um 15% (gesunde Probanden), 15% (HHD) und 9% (AS).

Die Absolutwerte für PCr bei den gesunden Probanden lagen deutlich unter den mit bisherigen Methoden zur Absolutquantifizierung mittels ^{31}P -MRS ermittelten Werten ($<7,9$ mmol/kg [79]). Die Werte für γ -ATP unterlagen einer geringeren absoluten Veränderung, lagen jedoch ebenfalls unterhalb der Ergebnisse aus bisherigen Studien (4,6 – 7,7 mmol/kg [65,133]).

Sowohl für das gesunde Kollektiv als auch für das Patientenkollektiv ergab sich eine erhöhte Streubreite der Werte in den Folgeuntersuchungen CS1-CS3 im Vergleich zu den CS0-Ergebnissen. Die tendenziellen Unterschiede der CS0 Auswertung konnten nicht verdeutlicht werden.

Das Verhältnis von PCr/ γ -ATP lag in den Schritten CS1-CS3 bei der gesunden Probandengruppe noch innerhalb der Grenzen bisheriger Studien, jedoch ließen sich gerade im Vergleich zu den Patienten mit AS keine tendenziellen Unterschiede mehr ausmachen (Probanden: $1,6 \pm 0,6$ mmol/kg (CS3) vs. AS: $1,5 \pm 0,5$ mmol/kg (CS3; $p=0,35$)).

Schlussfolgerungen der Untersuchung:

- 1.) *Die Ergebnisse mit dem CS0-Schritt von CORRECT-SLIM stehen in guter Übereinstimmung mit Ergebnissen aus bisherigen Studien zu Patienten mit HHD und AS [8,13,30,91].*
- 2.) *Die Ergebnisse der Folgeschritte (CS1 – CS3) können die tendenziellen Unterschiede im Metabolismus zwischen den verschiedenen Gruppen jedoch nicht bestätigen. Die Ergebnisse für die Absolutkonzentrationen in den Schritten CS1 – CS3 liegen im Vergleich zu bisherigen Studien unterhalb bzw. an der unteren Grenze für das gesunde Kollektiv und die Patienten mit HHD. Die teilweise starke Änderung der Werte insbesondere für PCr führt zu einer zunehmenden Streubreite. Die Ergebnisse aus den Schritten CS1 – CS3 unterschätzen möglicherweise die tatsächlichen Absolutkonzentrationen der einzelnen Metaboliten im Gewebe.*
- 3.) *Das PCr/ γ -ATP Verhältnis liegt für die Ergebnisse aus dem CS0-Schritt im erwarteten Bereich für die gesunden Probanden und Patienten mit HHD und steht in Einklang mit bisherigen Studien [8]. Das Verhältnis für die Patienten mit AS liegt tendenziell an der oberen Grenze bisheriger Studien [8,13,30,91]. In den CORRECT-SLIM Schritten 1-3 kann auch das PCr/ γ -ATP Verhältnis die tendenziellen Unterschiede zwischen den Gruppen nicht bestätigen.*
- 4.) *CORRECT-SLIM reduziert nachweislich die Kontamination aus dem Brustwandkompartiment, ohne relevante Einbußen bei den weiteren Qualitätsparametern.*

Rechter Ventrikel

Die Ergebnisse für den rechten Ventrikel zeigen die Schwierigkeiten der spektroskopischen Untersuchung nahe der Auflösungsgrenze.

Die Bewertung der spektroskopischen Ergebnisse sollte immer auch die visuelle Beurteilung der Spektren beinhalten (siehe Bildbeilage 8 bis Bildbeilage 16). In dieser Arbeit konnten erstmals Spektren von insgesamt 38 Individuen am rechten Ventrikel evaluiert werden. Bisherige Vergleichswerte aus anderen Studien liegen derzeit nicht vor. Die Werte aus den CS0 Ergebnissen weisen jedoch Parallelen zu den Ergebnissen des linken Ventrikels auf. Die Streubreite der Werte am rechten Ventrikel liegt jedoch

deutlich höher. Die Streubreite konnte auch in den folgenden Reduktionsschritten von CORRECT-SLIM nur ungenügend reduziert werden.

Die absoluten Kontaminationswerte aus dem Brustwandkompartiment lagen für das Myokard des rechten Ventrikels im Vergleich zum linken Ventrikel höher ($3,06 \pm 0,99$ (CS0-RV) vs. $0,75 \pm 0,22$ (CS0-LV) und $1,47 \pm 0,51$ (CS3-RV) vs. $0,35 \pm 0,11$ (CS3-LV)). CORRECT-SLIM konnte auch für den rechten Ventrikel die Kontamination aus der Brustwand in den Schritten CS1 – CS3 reduzieren. Nach 3 Reduktionsschritten (CS3) konnte die Kontamination bei den gesunden Probanden im Mittel um $52 \pm 5\%$, bei den Patienten mit HHD im Mittel um $52 \pm 4\%$ und bei den Patienten mit AS im Mittel um $51 \pm 4\%$ reduziert werden. Die größte Reduktion wurde wiederum nach dem ersten Reduktionsschritt (CS1) mit $41 \pm 6\%$ (gesunde Probanden), $42 \pm 5\%$ (HHD) und $40 \pm 4\%$ (AS) erzielt. Die Änderungen der weiteren Qualitätsparameter, des Localization criterion und der Efficiency, ließen nur geringfügige Verbesserungen erkennen. So lag das Localization criterion für den rechten Ventrikel um das ca. 3- bis 5-fache höher als für den linken Ventrikel. Dies konnte durch CORRECT-SLIM nur unzureichend verbessert werden. Die Werte für die Efficiency des rechten Ventrikels lagen in der Größenordnung der Werte des linken Ventrikels.

Limitationen:

Die wichtigste Limitation für die Untersuchungen am rechten Ventrikel stellt die geringe Volumengröße des Myokards in diesem Bereich dar, welche sich nahe der Auflösungsgrenze spektroskopischer Untersuchungen mit 1,5 Tesla befindet. Weiterhin wird das Kompartiment stärker als der linke Ventrikel durch umliegende Gewebe, allen voran den muskulären Anteilen aus der Brustwand, mit Signal kontaminiert. CORRECT-SLIM konnte zwar die Kontamination aus der Brustwand reduzieren, dennoch bleibt das Problem der sehr geringen Ortsauflösung bestehen.

Schlussfolgerungen der Untersuchung:

- 1.) *Die Untersuchungen mit CORRECT-SLIM konnten erstmals die Möglichkeit zur Detektion von Spektren und die Möglichkeit zur Absolutquantifizierung am rechten Ventrikel zeigen. Die Qualität der Spektren war jedoch im Vergleich zu den Spektren des linken Ventrikels äußerst gering (siehe Bildbeilage 8 bis Bildbeilage 16). Die ermittelten Absolutwerte lagen im Wertebereich von*

Untersuchungen des linken Ventrikels, jedoch weisen sie eine erhebliche Streubreite auf.

- 2.) *CORRECT-SLIM reduziert nachweislich die Kontamination aus dem Brustwandkompartiment auch für den rechten Ventrikel. Die prozentualen Änderungen liegen in derselben Größenordnung. Die Absolutwerte der Kontamination zeigen jedoch deutlich höhere Kontaminationswerte als für den linken Ventrikel, über alle Rechenschritte hinweg.*
- 3.) *Das Problem der schlechten Lokalisierungsfähigkeit für den rechten Ventrikel wird durch CORRECT-SLIM nicht verbessert. Dies schränkt die Qualität der Ergebnisse weiter erheblich ein.*
- 4.) *Die Bewertung der neuen Erkenntnisse für die Auswertung des Energiestoffwechsels mittels der CORRECT-SLIM Schritte CS1 – CS3 muss kritisch betrachtet werden, da die Ergebnisse wohl eher zu einer Unterschätzung der Werte für PCr und ATP führen und unterhalb bisher publizierter Werte aus ³¹P-MRS- und Biopsiestudien liegen.*

4.6. Ausblick

Die Zukunft im Bereich der kardialen Spektroskopie wird von mehreren technischen Verbesserungen geprägt sein. So werden die größten Verbesserungen durch einen Schritt hin zur Anwendung höherer Feldstärken ($\geq 3T$) erwartet. Bisherige Studien bei Feldstärken mit 3 Tesla zeigen vielversprechende Ergebnisse. Insbesondere eine Verbesserung des SNR und ein damit einhergehende verbesserte räumliche Auflösung der spektroskopischen Untersuchungen konnte gezeigt werden. [122] Es wird erwartet das eine globale Erfassung des gesamten Herzens, korrespondierend zum derzeitigen 17-Segmentmodell des Herzens (ca. 8ml/Segment), ab 7 Tesla technisch möglich sein wird. Dies kann die derzeitige Technik mit 1,5 Tesla nicht leisten [54,55].

Weiterhin ergibt sich durch die erhöhten Feldstärken die Möglichkeit einer verbesserten zeitlichen Auflösung, welche es erlauben wird, die Untersuchungszeiten für die Patienten erheblich zu verringern [54]. Dies stellt einen wichtigen Faktor für eine Implementierung der MRS in der klinischen Routine dar und könnte weiterhin dynamische Untersuchungen für die Zukunft ermöglichen [54,55].

Weitere Entwicklungen im Bereich des Spulendesigns versprechen ebenfalls bedeutende Beiträge zur Verbesserung der Auflösung und Reproduzierbarkeit der ^{31}P -MRS Untersuchungen zu liefern [74,111].

Die MRS wird mit fortschreitender Entwicklung in den technischen Bereichen ihren Platz in der klinischen Anwendung finden und zu einem besseren Verständnis der physiologischen und pathophysiologischen Zusammenhänge am Herzen beitragen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen heute eine der häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrienationen dar [87,114]. Für die kommenden Jahrzehnte ist aufgrund der stetig zunehmenden Lebenserwartung und dem hohem Lebensstandard der Bevölkerung mit einer weiteren Zunahme kardiovaskulärer Krankheitsbilder zu rechnen. Die Pathogenese dieser Erkrankungen präsentiert sich als komplexes Zusammenspiel zellulärer Veränderungen und (patho-)physiologischer Anpassungsreaktionen, die oft erst nach langjähriger Latenz zum manifesten Krankheitsbild führen. Die Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz stellt einen enormen Kostenfaktor im Gesundheitswesen dar. Die Entwicklung kosteneffizienter Diagnose- und Therapieoptionen in diesem Bereich, stellt eine der großen Herausforderungen an die Medizin für die kommenden Jahre dar. Hierbei könnte gerade die Früherfassung von Veränderungen des kardialen Energiestoffwechsels eine frühere Diagnose erlauben, noch bevor es zu irreversiblen strukturellen Veränderungen am Herzmuskel kommt.

Dies begründet die Wichtigkeit und Bedeutung von Untersuchungsmethoden, die, neben der morphologischen Darstellung und Funktionsbeurteilung des Herzmuskels, eine frühzeitige und genaue Erfassung von Störungen des kardialen Zellstoffwechsels erlauben.

In der Diagnostik und der Verlaufskontrolle kardialer Erkrankungen stellt die MR-Bildgebung heute, u.a. aufgrund ihrer hervorragenden Auflösung im Bereich der Weichteile, den Goldstandard zur Bestimmung der Funktionsparameter und der morphologischen Beurteilung des Herzens dar. Sowohl die Beurteilung der Vitalität als auch der Perfusion des Herzmuskels kann die MR-Bildgebung in der klinischen Routine leisten. Durch die MR-Koronarangiographie bietet sich weiterhin eine nicht-invasive Alternative zur konventionellen Koronarangiographie [48,97]. Dennoch konnte die Erfassung metabolischer Veränderungen mit Hilfe der ³¹P-MRS auf Grund technischer Limitationen bisher nicht in der klinischen Routine implementiert werden [54,88,119].

Eine Weiterentwicklung mit dem Ziel einer kombinierten MRI/MRS Untersuchung („one-stop-shop for cardiac imaging“ [Pohost (2008) [97]) in der klinischen Routine würde neue Wege in Diagnostik und Patientenmonitoring eröffnen. Gerade im Hinblick

auf ein kardiales Langzeitmonitoring wäre die Entwicklung einer kombinierten nicht-invasiven Untersuchungsmethode eine lohnende Aufgabe.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es das neue Auswerteverfahren CORRECT-SLIM [128,129], basierend auf dem SLOOP-Algorithmus [125], für die quantitative Bestimmung der Absolutkonzentrationen von Metaboliten des Phosphorstoffwechsels am Herzmuskel zu evaluieren, sowie die Wertigkeit der Ergebnisse im Hinblick auf den aktuellen Stand der Forschung zu interpretieren. Erstmals sollte der Stoffwechsel sowohl des linken als auch rechten Ventrikels quantifiziert werden.

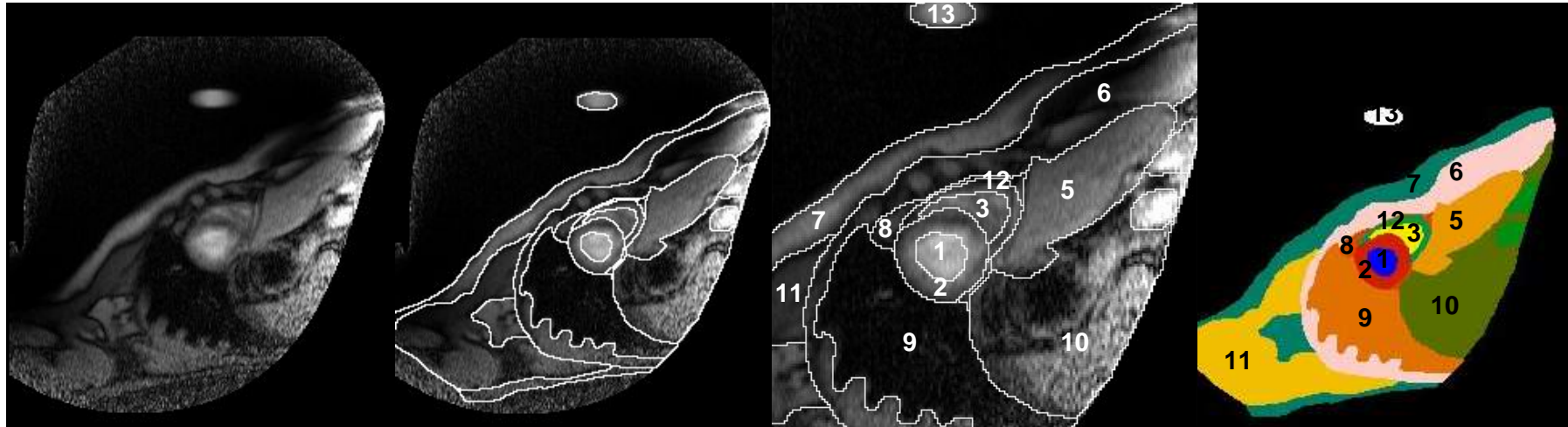
Die Untersuchungen lassen folgende Schlussfolgerungen zu:

- 1.) *Die Ergebnisse des CS0-Schrittes von CORRECT-SLIM stehen in guter Übereinstimmung mit Ergebnissen aus bisherigen ³¹P-MRS Studien gesunder Kollektive und Patienten mit HHD und AS, sowie Daten aus Biopsiestudien [8,13,30,86,91,118].*
- 2.) *Die Detektion von Spektren und die Absolutquantifizierung am rechten Ventrikel ist möglich. Die Qualität der Spektren des rechten Ventrikels im Vergleich zu Spektren des linken Ventrikels zeigt sich jedoch als äußerst gering.*
- 3.) *CORRECT-SLIM reduziert nachweislich die Kontamination aus dem Brustwandkompartiment, ohne relevante Einbußen bei den weiteren Qualitätsparametern sowohl für den rechten als auch den linken Ventrikel. Die effektive Kontamination des rechten Ventrikels liegt dennoch deutlich höher im Vergleich zu den Werten für den linken Ventrikel.*
- 4.) *Das Problem der schlechten Lokalisierungsfähigkeit für den rechten Ventrikel wird durch CORRECT-SLIM nicht verbessert. Dies schränkt die Qualität der Ergebnisse weiter erheblich ein.*
- 5.) *Die Bewertung der Absolutwerte und der bestimmten Verhältnisse des Energiestoffwechsels mittels der CORRECT-SLIM Schritte CS1 - CS3 muss kritisch betrachtet werden, da die Ergebnisse eher zu eine Unterschätzung der Werte für PCr und ATP führen und unterhalb bisher publizierter Werte aus ³¹P-MRS- und Biopsiestudien liegen.*

Die bedeutendste Limitation der ^{31}P -MRS Untersuchungen bei 1,5 Tesla in dieser Arbeit stellt die begrenzte räumliche Auflösung dar, mit der eine Detektion von Spektren und eine Absolutquantifizierung für die Metaboliten, v.a. des rechten Ventrikels, nicht zufriedenstellend beantwortet werden kann. Weitere Untersuchungen bei höheren Feldstärken und mit technischen Entwicklungen hinsichtlich leistungsfähigerer Spulen zeigen vielversprechende Möglichkeiten zur globalen Erfassung des kardialen Energiestatus, sowie einer verbesserten Anwendung im klinischen Bereich.

6. ANHANG

6.1. Bildbeilage

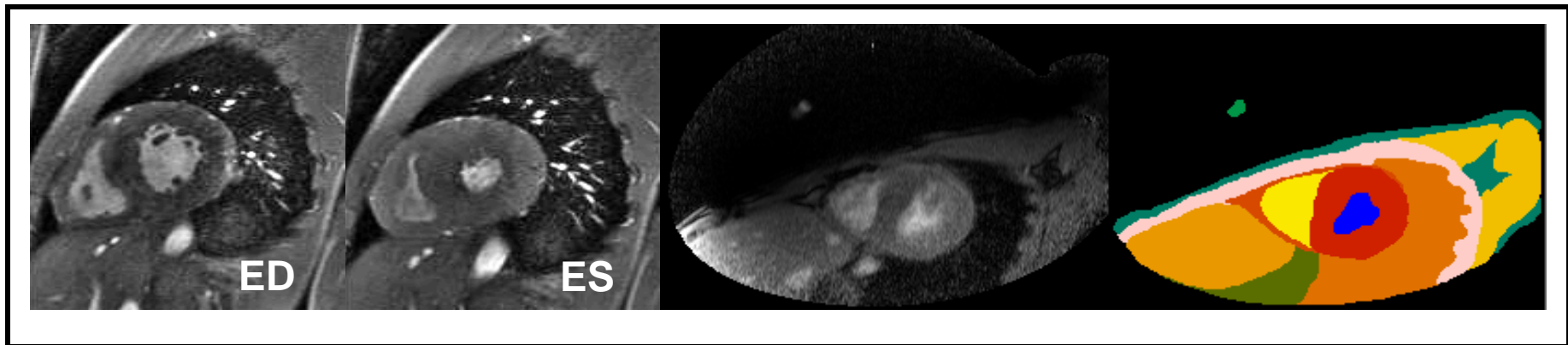
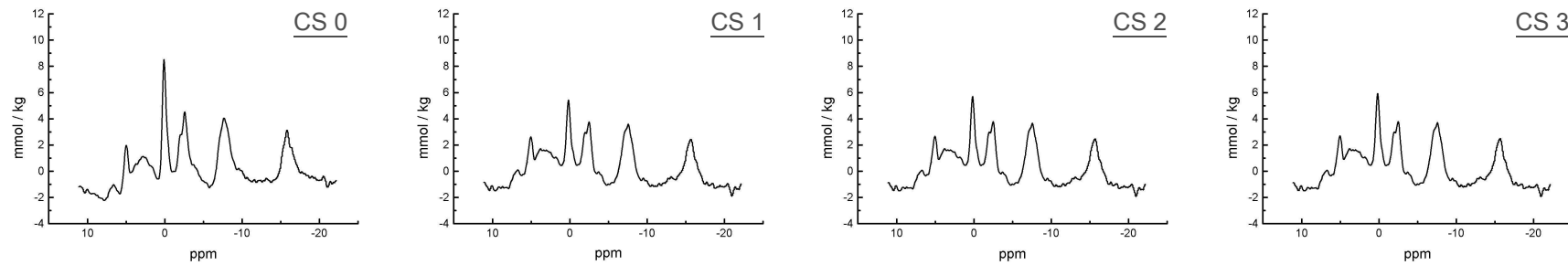


1	LV-Blutvolumen	4	Ausflusstrakt / Vorhöfe	8	Perikardiales Fettgewebe	12	RV-Myokard
2	LV-Myokard	5	Leber	9	Lunge	13	Referenzprobe
3	RV-Blutvolumen	6	Rippen / Brustmuskulatur	10	Bauchorgane / Fettgewebe		
4	Ausflusstrakt / Vorhöfe	7	Haut / Fettgewebe	11	Schultermuskulatur		

Bildbeilage 1: Segmentation eines Kurzachsenschnittes mit 13 Kompartimenten. Das Kompartiment 4 (Ausflusstrakt) ist in dieser Schicht nicht enthalten.

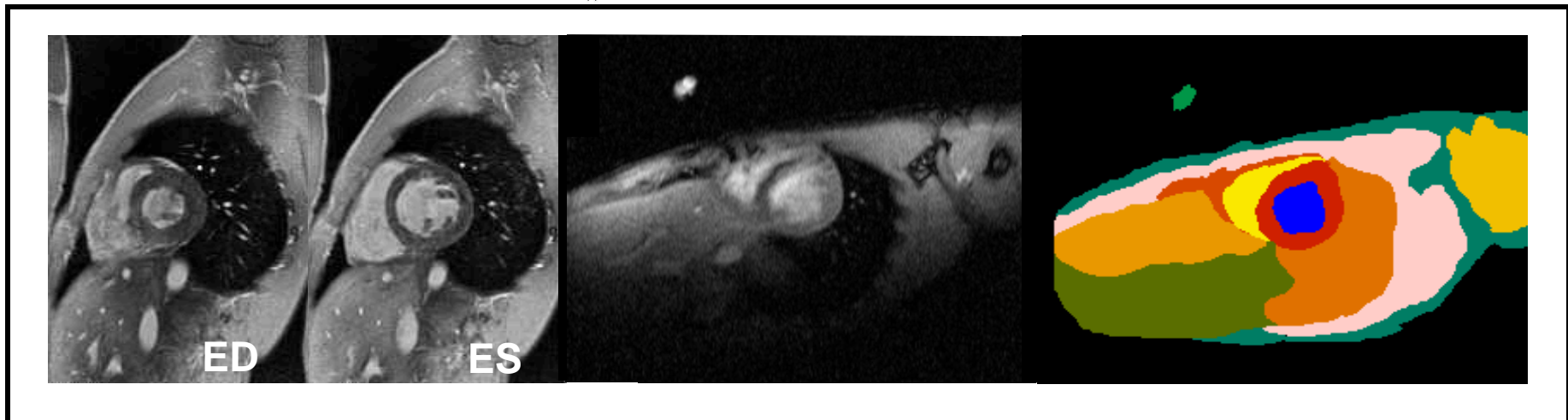
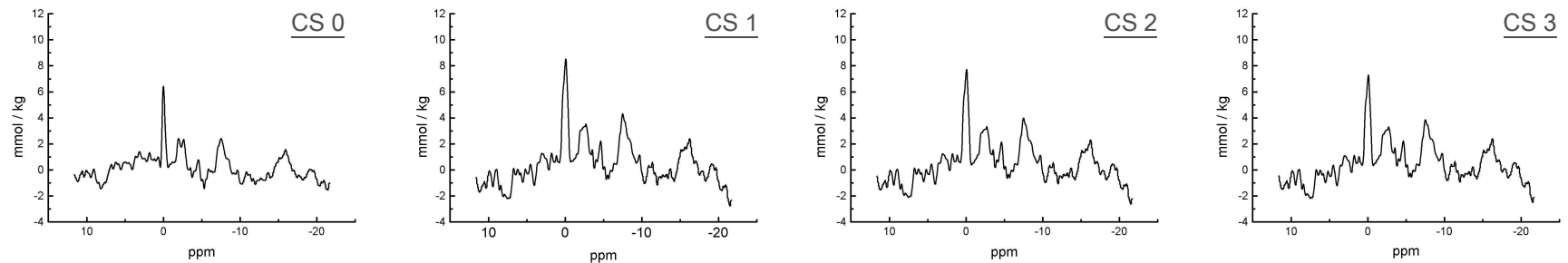
Bildbeilage 2: 20 Jahre alter männlicher Jugendlicher mit hypertropher Kardiomyopathie. Die Auswertung erfolgte mittels CORRECT-SLIM. In der CS0-Auswertung zeigten sich Absolutwerte für PCr von 8,5 mmol/kg, für γ -ATP 5,5 mmol/kg und ein reduziertes PCr/ γ -ATP Verhältnis von 1,56. Nach Ende von CORRECT-SLIM (CS3) ergab sich ein im Vergleich zu CS0 erniedrigter Wert für PCr von 5,9 mmol/kg und γ -ATP von 5,2 mmol/kg. Das PCr/ γ -ATP Verhältnis sank im Vergleich auf 1,13. Darstellung jeweils einer Schicht aus CINE-Bildgebung (ED, ES) und Segmentation.

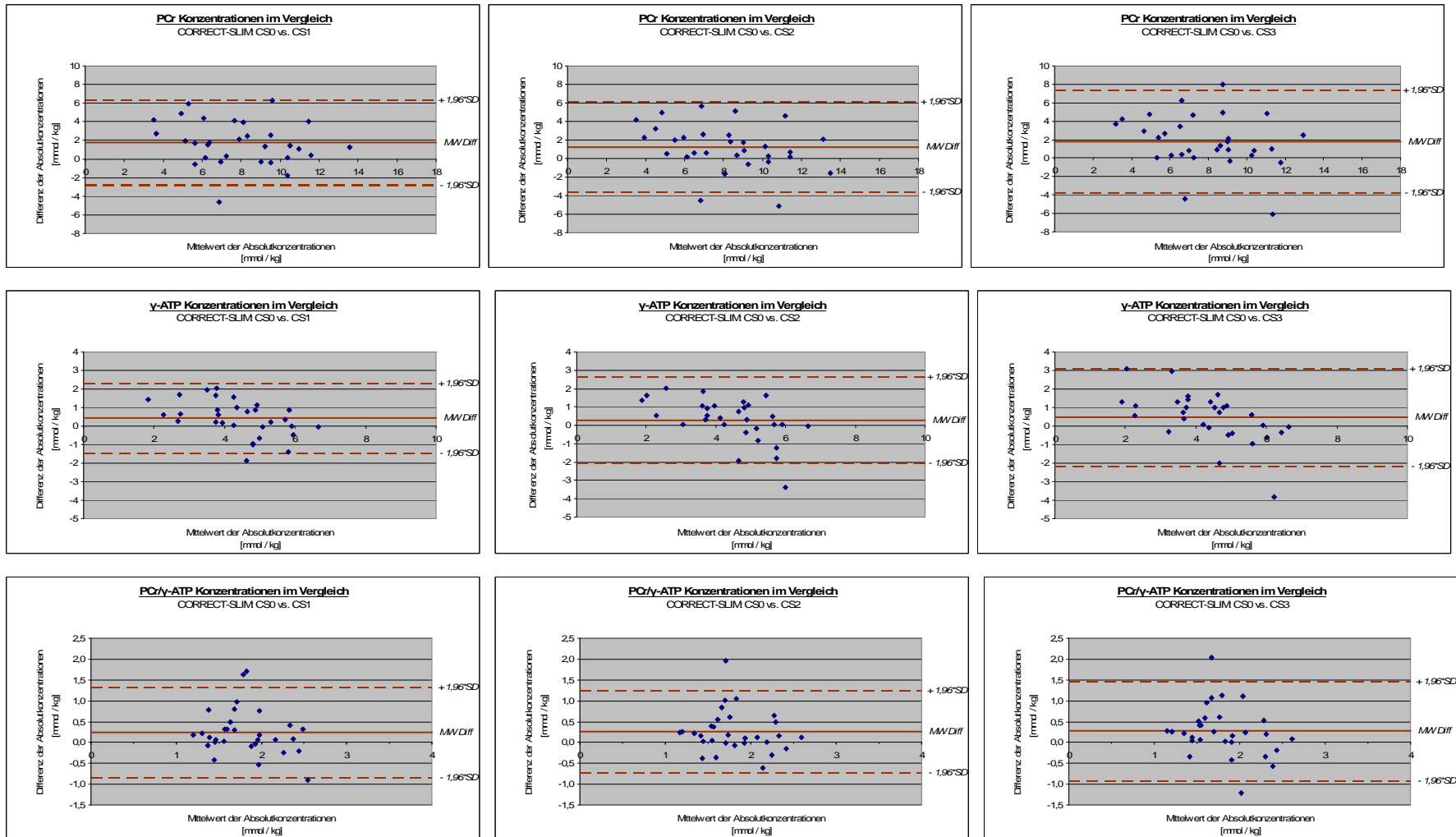
LINKER VENTRIKEL:



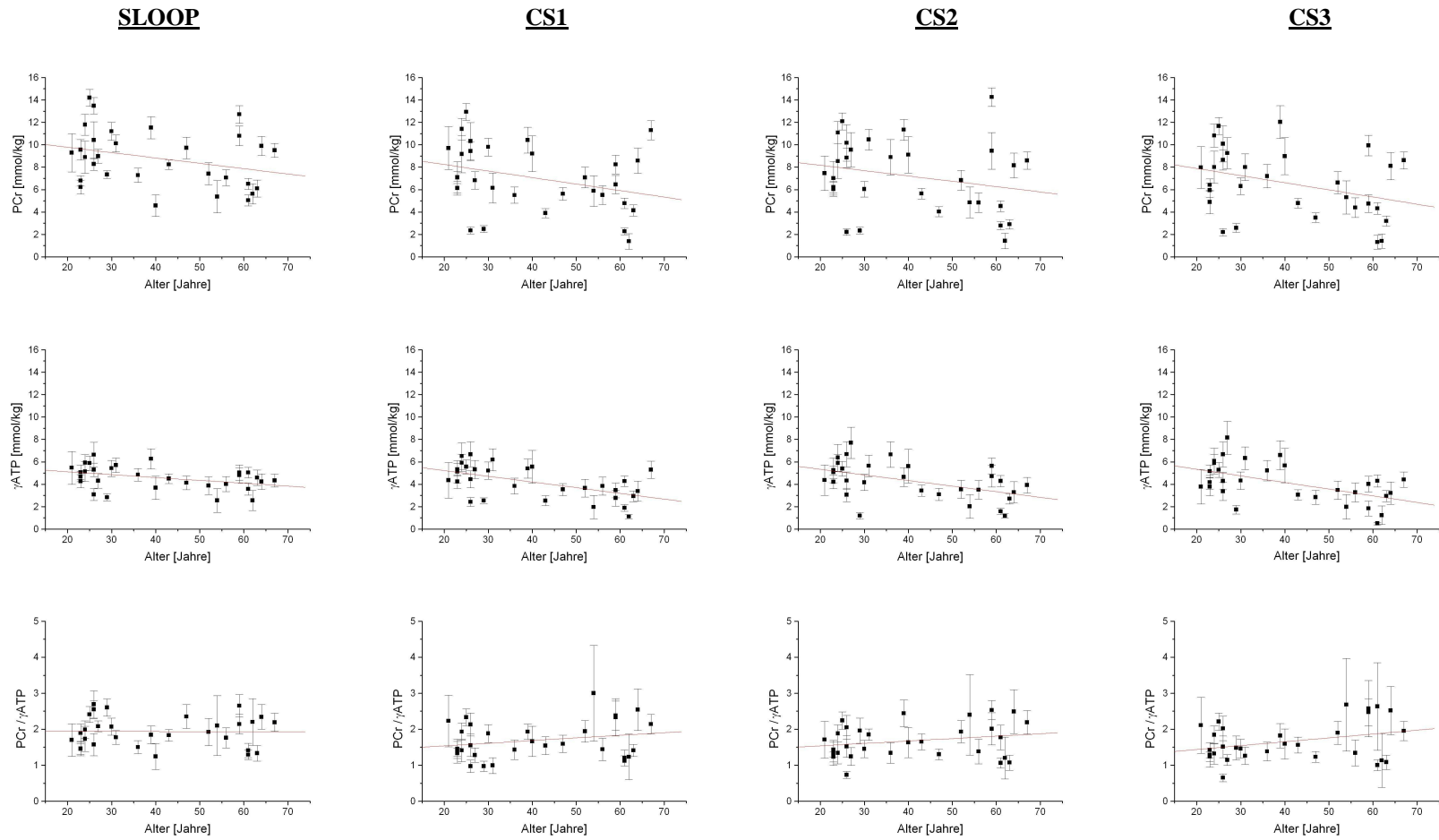
Bildbeilage 3: 16 Jahre alter gesunder männlicher Proband. In der CS0-Auswertung zeigten sich Absolutwerte für PCr von 6,4 mmol/kg, für γ -ATP 3,2 mmol/kg und ein PCr/ γ -ATP Verhältnis von 2,03. Nach Ende von CORRECT-SLIM (CS3) ergab sich ein im Vergleich zu CS0 erhöhter Wert für PCr von 7,3 mmol/kg und γ -ATP von 3,7 mmol/kg. Das PCr/ γ -ATP Verhältnis sank im Vergleich auf 1,97. CINE-Schicht (ED, ES) und Segmentationschicht.

LINKER VENTRIKEL:





Bildbeilage 4: Darstellung der Mittelwerte in Relation zur Differenz für die Ergebnisse von PCr, γ -ATP und PCr/ γ -ATP der Auswertungen CS0 vs. CS1 – CS3.



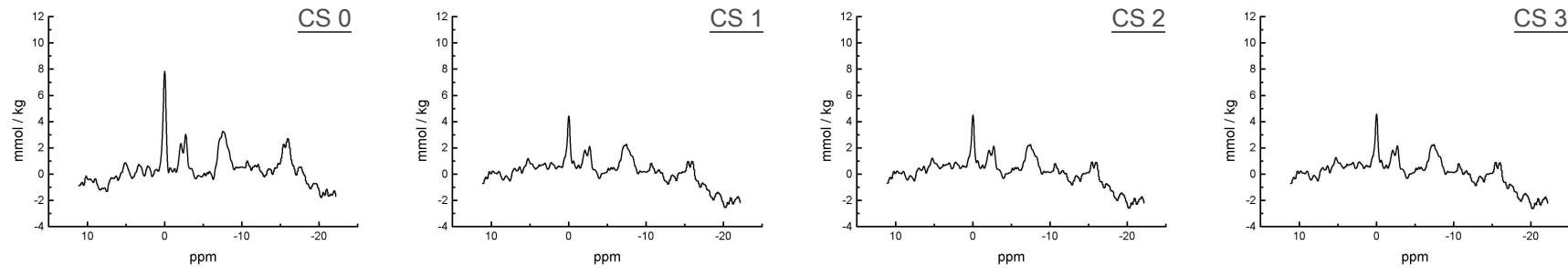
Bildbeilage 5: Zusammenhang zwischen der Konzentration der Phosphormetaboliten bzw. Verhältnis und dem Alter der Probanden (SLOOP, CS1 – CS3).

	[PCr] =	[γ -ATP] =	[PCr / γ -ATP] =
<u>SLOOP</u>	$(10,7 \pm 1,3) - (0,048 \pm 0,029) \cdot [\text{Alter}]$ r=-0,30 p=0,11	$(5,8 \pm 0,5) - (0,028 \pm 0,011) \cdot [\text{Alter}]$ r=-0,44 p=0,01	$(1,9 \pm 0,23) + (0,0003 \pm 0,011) \cdot [\text{Alter}]$ r=-0,01 p=0,96
<u>CS 0</u>	$(10,7 \pm 1,2) - (0,048 \pm 0,028) \cdot [\text{Alter}]$ r=-0,30 p=0,10	$(5,6 \pm 0,5) - (0,025 \pm 0,011) \cdot [\text{Alter}]$ r=-0,40 p=0,03	$(1,94 \pm 0,22) - (0,0002 \pm 0,005) \cdot [\text{Alter}]$ r=-0,06 p=0,98
<u>CS 1</u>	$(9,4 \pm 1,4) - (0,058 \pm 0,033) \cdot [\text{Alter}]$ r=-0,31 p=0,09	$(6,2 \pm 0,6) + (0,051 \pm 0,014) \cdot [\text{Alter}]$ r=-0,56 p=0,001	$(1,4 \pm 0,26) + (0,007 \pm 0,006) \cdot [\text{Alter}]$ r=0,23 p=0,22
<u>CS 2</u>	$(9,1 \pm 1,6) - (0,048 \pm 0,037) \cdot [\text{Alter}]$ r=-0,23 p=0,21	$(6,3 \pm 0,7) + (0,050 \pm 0,017) \cdot [\text{Alter}]$ r=-0,49 p=0,006	$(1,4 \pm 0,24) + (0,007 \pm 0,005) \cdot [\text{Alter}]$ r=0,23 p=0,23
<u>CS 3</u>	$(9,2 \pm 1,4) - (0,063 \pm 0,033) \cdot [\text{Alter}]$ r=-0,35 p=0,10	$(6,5 \pm 0,8) + (0,060 \pm 0,017) \cdot [\text{Alter}]$ r=-0,54 p=0,002	$(1,2 \pm 0,26) + (0,011 \pm 0,006) \cdot [\text{Alter}]$ r=-0,32 p=0,09

Bildbeilage 6: Zusammenfassung der linearen Regressionsgleichungen für den Zusammenhang der Metabolitenkonzentrationen und des Verhältnisses mit dem Faktor Alter des Probandenkollektives II für die SLOOP und CORRECT-SLIM Untersuchungen am linken Ventrikel im Vergleich.

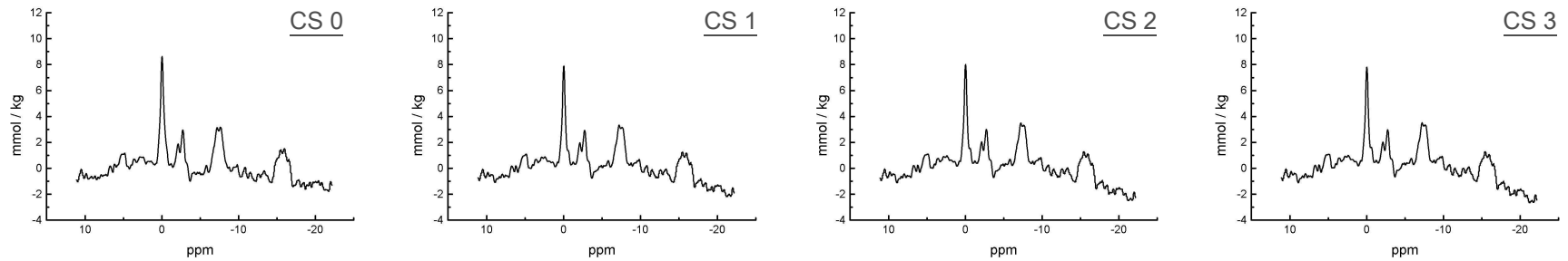
Bildbeilage 7: 43 Jahre alter männlicher Proband. Die Auswertung erfolgte mittels CORRECT-SLIM. In der CS0-Auswertung zeigten sich Absolutwerte für PCr von 8,2 mmol/kg, für γ -ATP 4,5 mmol/kg und ein PCr/ γ -ATP Verhältnis von 1,83. Nach Ende von CORRECT-SLIM (CS3) ergab sich ein im Vergleich zu CS0 erniedrigter Wert für PCr von 4,8 mmol/kg und γ -ATP von 3,1 mmol/kg. Das PCr/ γ -ATP Verhältnis sank im Vergleich auf 1,56.

LINKER VENTRIKEL:

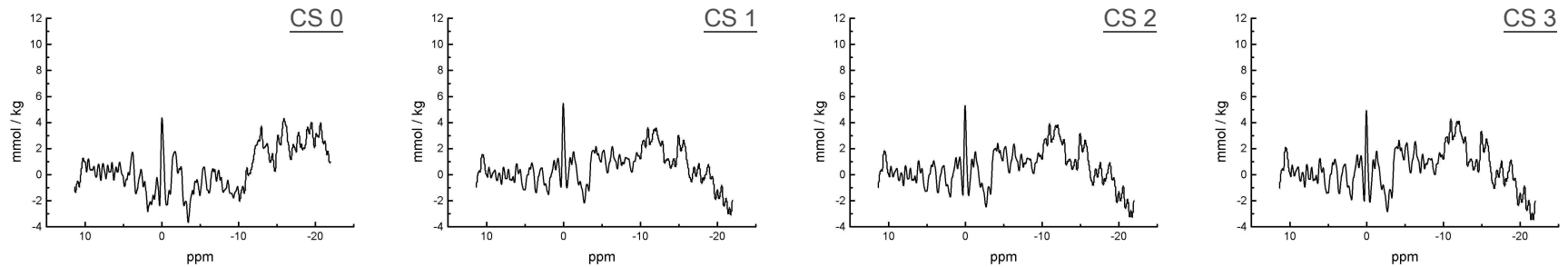


Bildbeilage 8: 67 Jahre alter männlicher Proband. Die Auswertung erfolgte mittels CORRECT-SLIM. In der CS0-Auswertung zeigten sich Absolutwerte für PCr von 8,6 mmol/kg (LV) / 4,4 mmol/kg (RV), für γ -ATP 4,2 mmol/kg (LV) / 3,7 mmol/kg (RV) und ein PCr/ γ -ATP Verhältnis von 2,07 (LV) / 1,17 (RV). Nach Ende von CORRECT-SLIM (CS3) ergaben sich Werte für PCr von 7,8 mmol/kg (LV) / 4,9 mmol/kg (RV) und γ -ATP von 3,8 mmol/kg (LV) / 2,1 mmol/kg (RV). Das PCr/ γ -ATP Verhältnis lag bei 2,06 (LV) / 2,32 (RV).

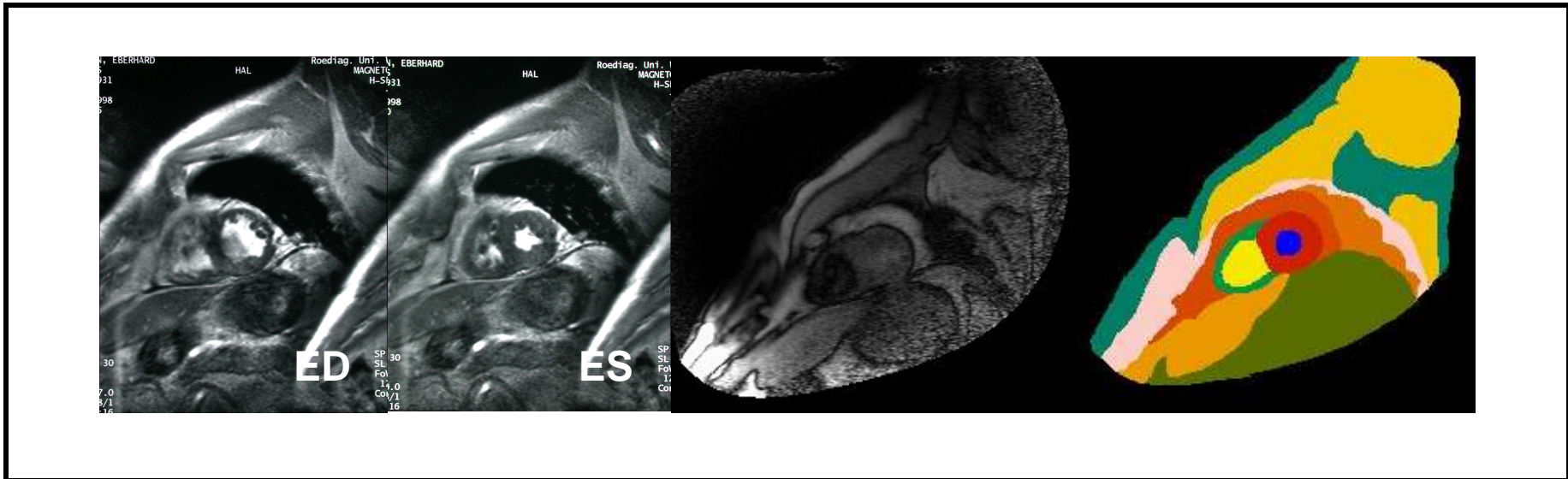
LINKER VENTRIKEL:



RECHTER VENTRIKEL:

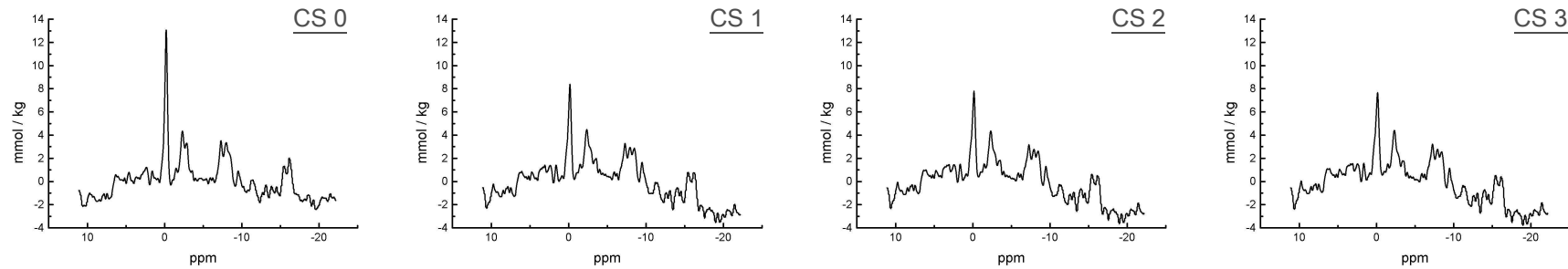


Exemplarische Darstellung jeweils einer Schicht aus der CINE-Bildgebung (ED, ES) und einer Segmentierungsschicht des Probanden aus Bildbeilage 8.

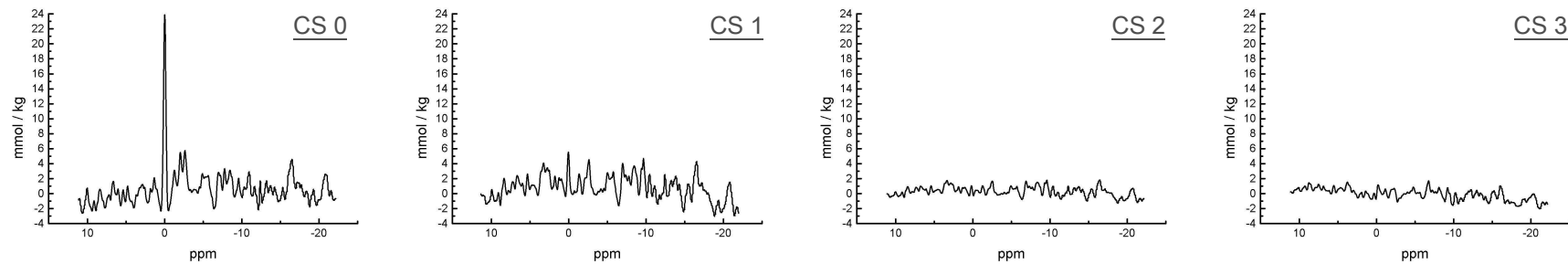


Bildbeilage 9: 26 Jahre alte weibliche Probandin. Die Auswertung erfolgte mittels CORRECT-SLIM. In der CS0-Auswertung zeigten sich Absolutwerte für PCr von 13,1 mmol/kg (LV) / 23,9 mmol/kg (RV), für γ -ATP 4,8 mmol/kg (LV) / 5,8 mmol/kg (RV) und ein PCr/ γ -ATP Verhältnis von 2,71 (LV) / 4,13 (RV). Nach Ende von CORRECT-SLIM (CS3) ergaben sich Werte für PCr von 7,7 mmol/kg (LV) / 1,7 mmol/kg (RV) und γ -ATP von 3,5 mmol/kg (LV) / 3,2 mmol/kg (RV). Das PCr/ γ -ATP Verhältnis lag bei 2,21 (LV) / 0,53 (RV).

LINKER VENTRIKEL:

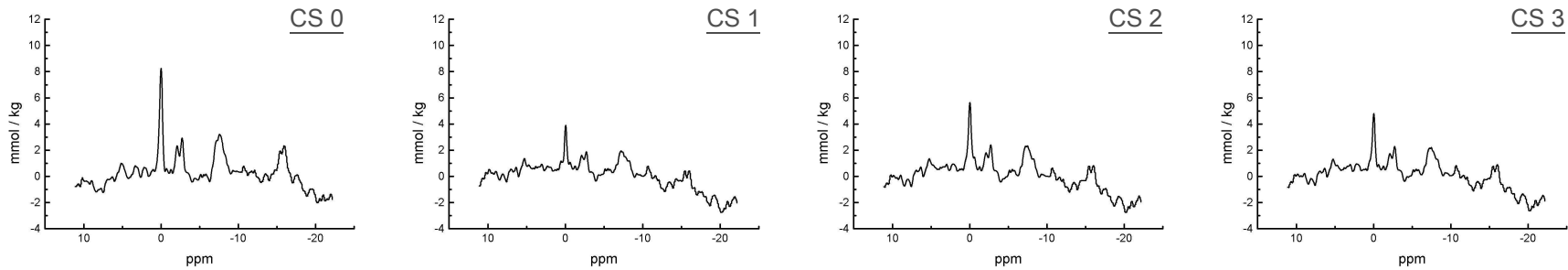


RECHTER VENTRIKEL:

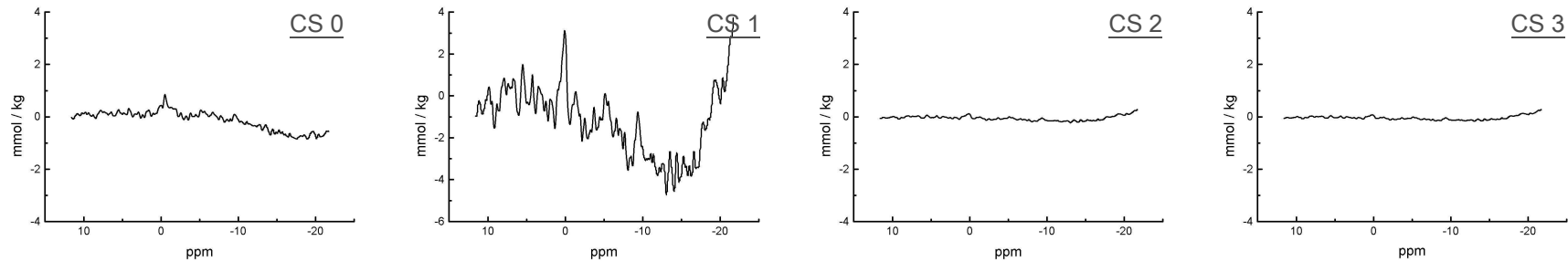


Bildbeilage 10: 43 Jahre alter männlicher Proband. Die Auswertung erfolgte mittels CORRECT-SLIM. In der CS0-Auswertung zeigten sich Absolutwerte für PCr von 7,8 mmol/kg (LV) / 0,9 mmol/kg (RV), für γ -ATP 4,6 mmol/kg (LV) / 2,7 mmol/kg (RV) und ein PCr/ γ -ATP Verhältnis von 1,72 (LV) / 0,31 (RV). Nach Ende von CORRECT-SLIM (CS3) ergaben sich Werte für PCr von 4,6 mmol/kg (LV) / 0,3 mmol/kg (RV) und γ -ATP von 3,2 mmol/kg (LV) / 2,3 mmol/kg (RV). Das PCr/ γ -ATP Verhältnis lag bei 1,45 (LV) / 0,12 (RV).

LINKER VENTRIKEL:

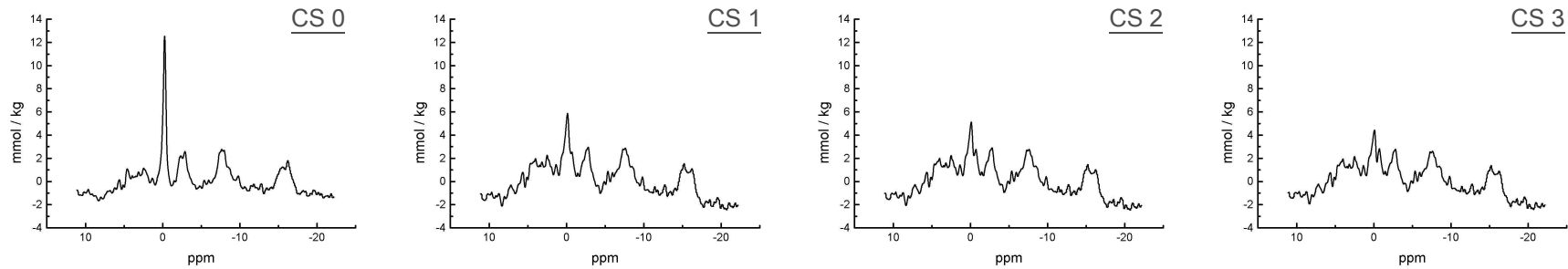


RECHTER VENTRIKEL:

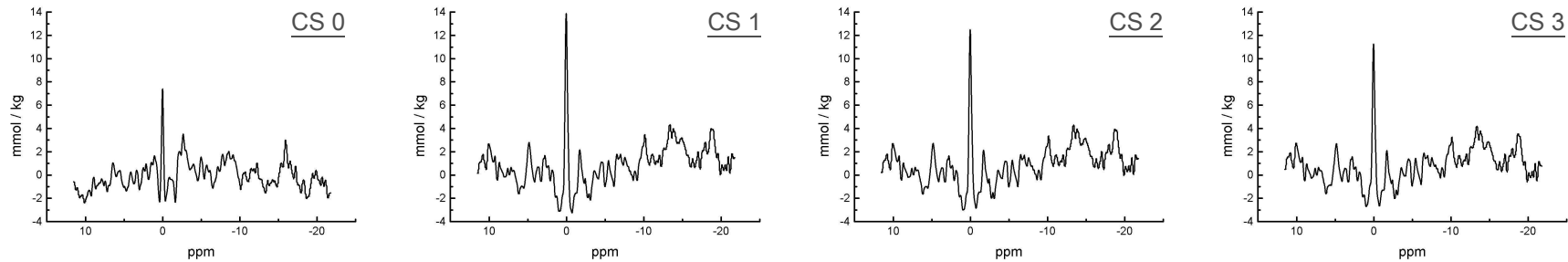


Bildbeilage 11: 47 Jahre alter männlicher Patient mit HHD (Patientenkollektiv II). Die Auswertung erfolgte mittels CORRECT-SLIM. In der CS0-Auswertung zeigten sich Absolutwerte für PCr von 12,6 mmol/kg (LV) / 7,4 mmol/kg (RV), für γ -ATP 3,4 mmol/kg (LV) / 3,4 mmol/kg (RV) und ein PCr/ γ -ATP Verhältnis von 3,74 (LV) / 2,19 (RV). Nach Ende von CORRECT-SLIM (CS3) ergaben sich Werte für PCr von 4,4 mmol/kg (LV) / 11,3 mmol/kg (RV) und γ -ATP von 3,3 mmol/kg (LV) / 2,9 mmol/kg (RV). Das PCr/ γ -ATP Verhältnis lag bei 1,37 (LV) / 3,94 (RV).

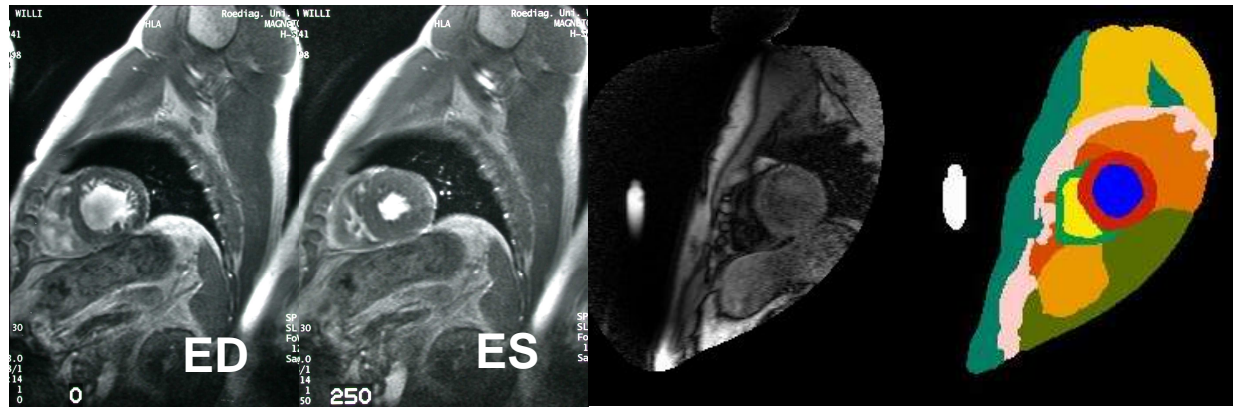
LINKER VENTRIKEL:



RECHTER VENTRIKEL:

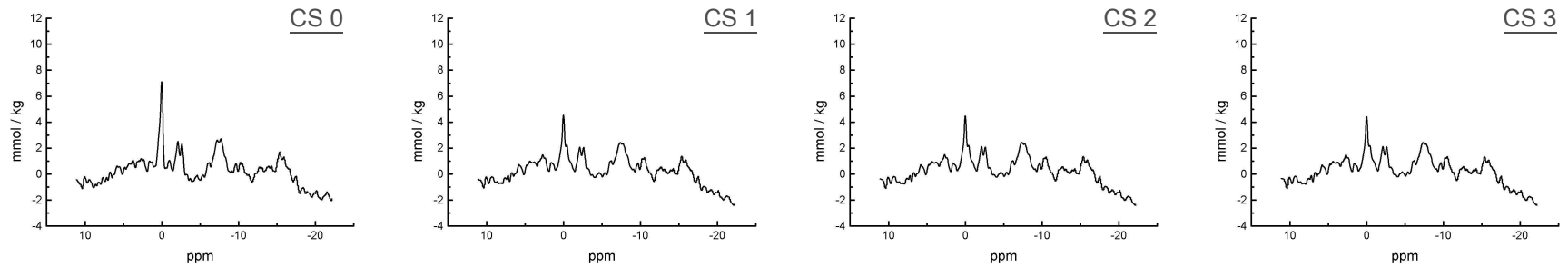


Exemplarische Darstellung jeweils einer Schicht aus der CINE-Bildgebung (ED, ES) und einer Segmentierungsschicht des Patienten aus Bildbeilage 11.

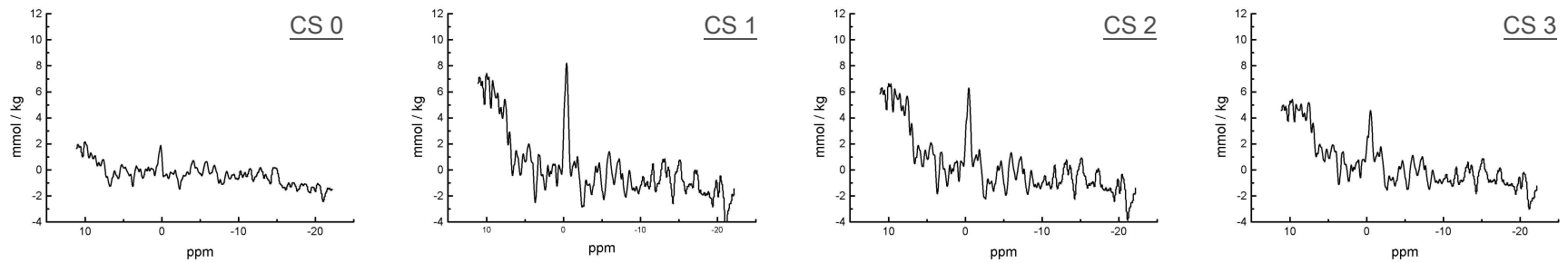


Bildbeilage 12: 58 Jahre alter männlicher Patient mit HHD (Patientenkollektiv II). Die Auswertung erfolgte mittels CORRECT-SLIM. In der CS0-Auswertung zeigten sich Absolutwerte für PCr von 7,1 mmol/kg (LV) / 2,2 mmol/kg (RV), für γ -ATP 3,9 mmol/kg (LV) / 0,9 mmol/kg (RV) und ein PCr/ γ -ATP Verhältnis von 1,81 (LV) / 2,46 (RV). Nach Ende von CORRECT-SLIM (CS3) ergaben sich Werte für PCr von 4,4 mmol/kg (LV) / 5,4 mmol/kg (RV) und γ -ATP von 2,9 mmol/kg (LV) / 4,3 mmol/kg (RV). Das PCr/ γ -ATP Verhältnis lag bei 1,54 (LV) / 1,27 (RV).

LINKER VENTRIKEL:

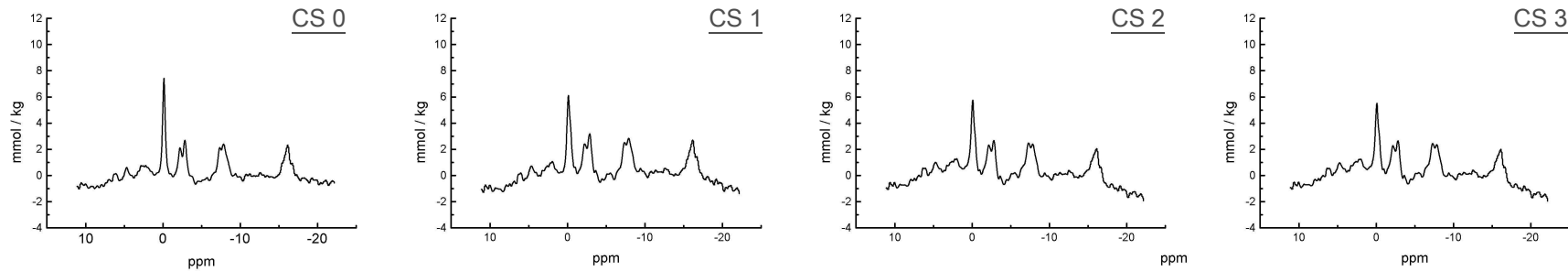


RECHTER VENTRIKEL:

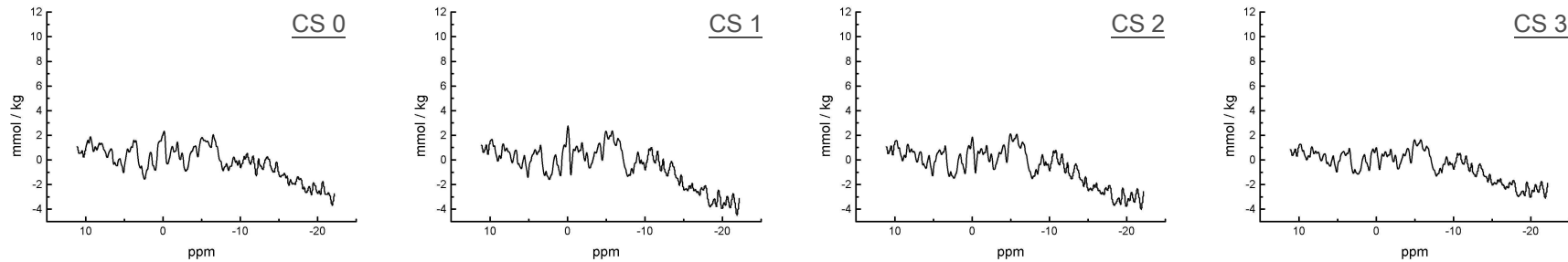


Bildbeilage 13: 49 Jahre alter männlicher Patient mit HHD (Patientenkollektiv II). Die Auswertung erfolgte mittels CORRECT-SLIM. In der CS0-Auswertung zeigten sich Absolutwerte für PCr von 7,4 mmol/kg (LV) / 2,3 mmol/kg (RV), für γ -ATP 4,1 mmol/kg (LV) / 2,4 mmol/kg (RV) und ein PCr/ γ -ATP Verhältnis von 1,82 (LV) / 0,98 (RV). Nach Ende von CORRECT-SLIM (CS3) ergaben sich Werte für PCr von 5,5 mmol/kg (LV) / 1,6 mmol/kg (RV) und γ -ATP von 4,5 mmol/kg (LV) / 2,0 mmol/kg (RV). Das PCr/ γ -ATP Verhältnis lag bei 1,22 (LV) / 0,8 (RV).

LINKER VENTRIKEL:

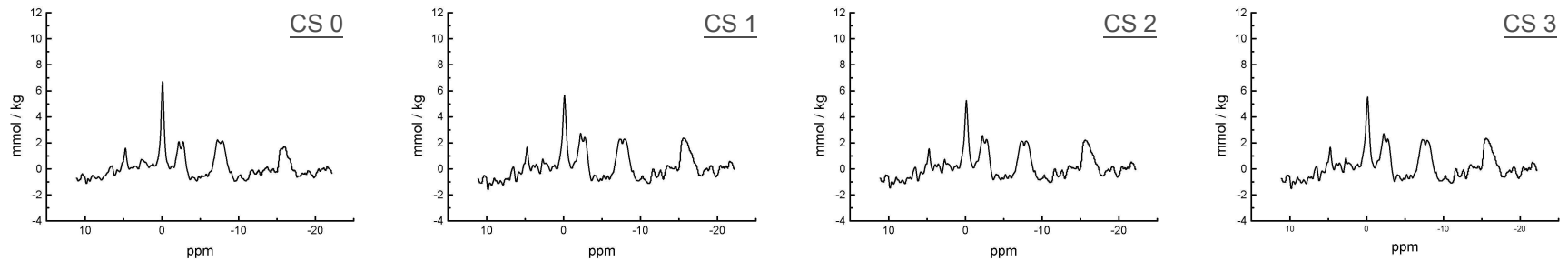


RECHTER VENTRIKEL:

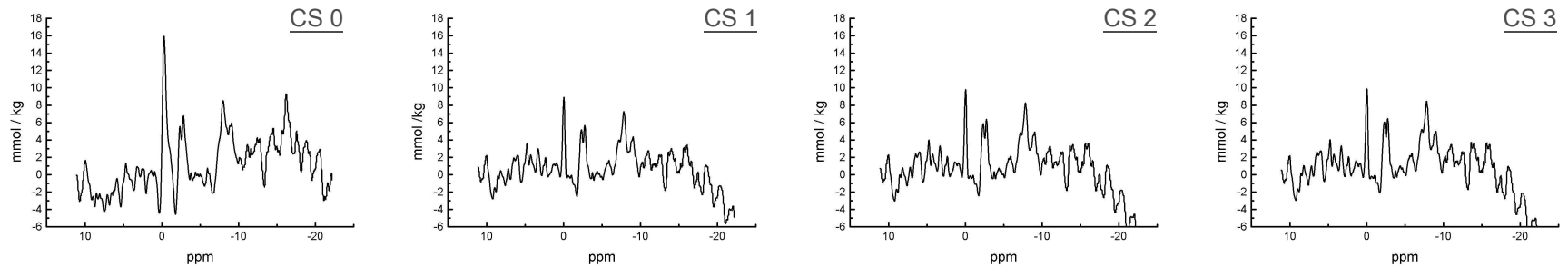


Bildbeilage 14: 75 Jahre alte weibliche Patientin mit AS (Patientenkollektiv III). Die Auswertung erfolgte mittels CORRECT-SLIM. In der CS0-Auswertung zeigten sich Absolutwerte für PCr von 6,7 mmol/kg (LV) / 15,9 mmol/kg (RV), für γ -ATP 3,8 mmol/kg (LV) / 11,7 mmol/kg (RV) und ein PCr/ γ -ATP Verhältnis von 1,76 (LV) / 1,36 (RV). Nach Ende von CORRECT-SLIM (CS3) ergaben sich Werte für PCr von 5,5 mmol/kg (LV) / 9,9 mmol/kg (RV) und γ -ATP von 4,4 mmol/kg (LV) / 9,1 mmol/kg (RV). Das PCr/ γ -ATP Verhältnis lag bei 1,24 (LV) / 1,09 (RV).

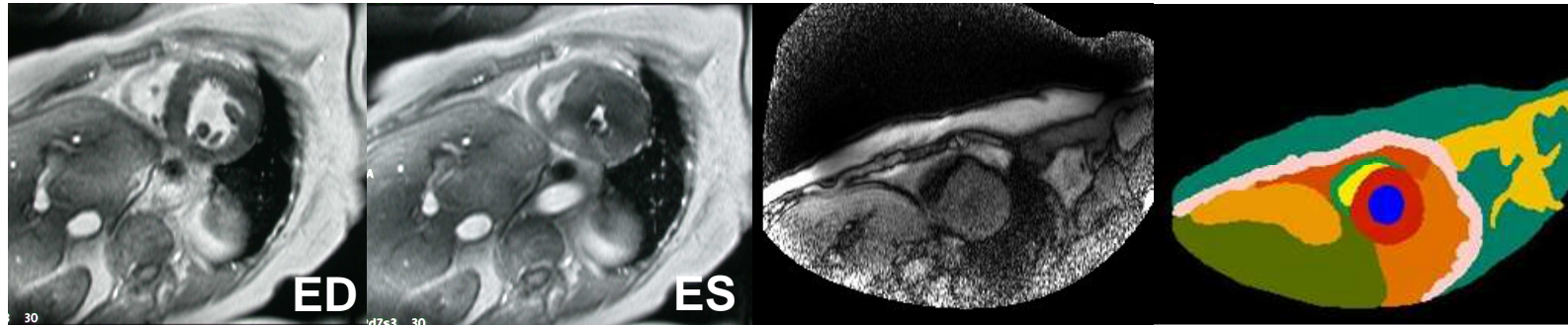
LINKER VENTRIKEL:



RECHTER VENTRIKEL:

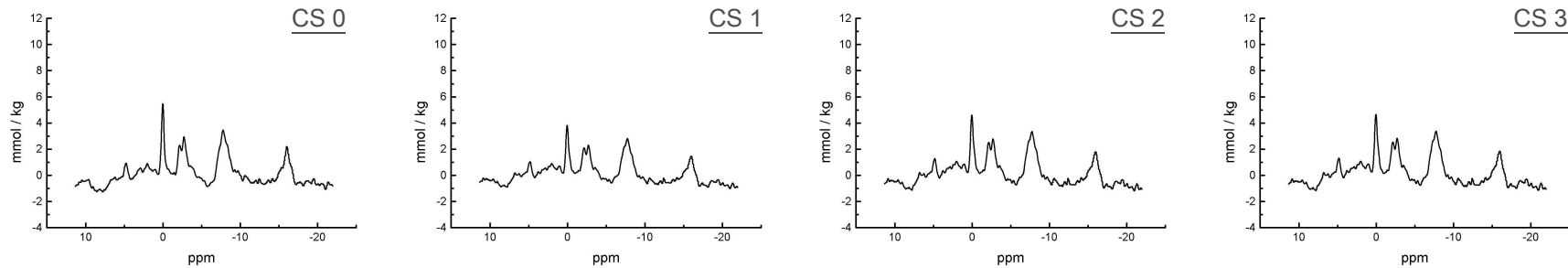


Exemplarische Darstellung jeweils einer Schicht aus der CINE-Bildgebung (ED, ES) und einer Segmentationschicht der Patientin aus Bildbeilage 14.

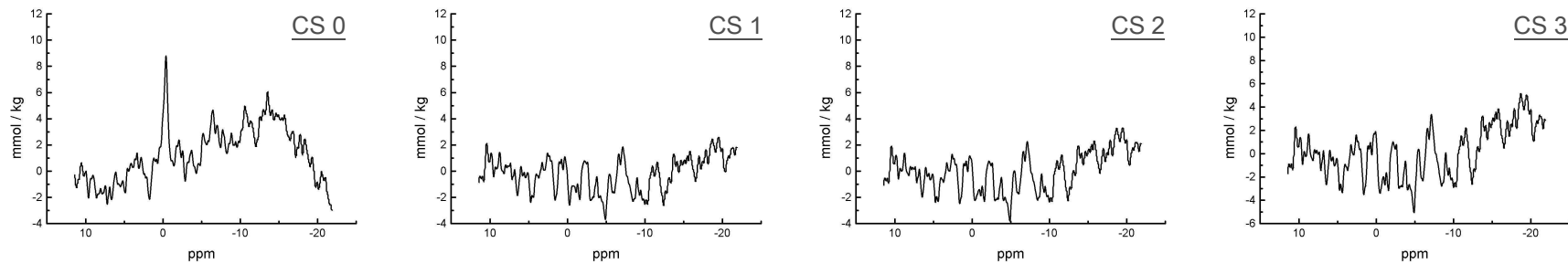


Bildbeilage 15: 60 Jahre alter männlicher Patient mit AS (Patientenkollektiv III). Die Auswertung erfolgte mittels CORRECT-SLIM. In der CS0-Auswertung zeigten sich Absolutwerte für PCr von 5,5 mmol/kg (LV) / 8,8 mmol/kg (RV), für γ -ATP 3,5 mmol/kg (LV) / 2,9 mmol/kg (RV) und ein PCr/ γ -ATP Verhältnis von 1,55 (LV) / 3,05 (RV). Nach Ende von CORRECT-SLIM (CS3) ergaben sich Werte für PCr von 4,7 mmol/kg (LV) / 5,2 mmol/kg (RV) und γ -ATP von 3,9 mmol/kg (LV) / 5,1 mmol/kg (RV). Das PCr/ γ -ATP Verhältnis lag bei 1,21 (LV) / 1,00 (RV).

LINKER VENTRIKEL:

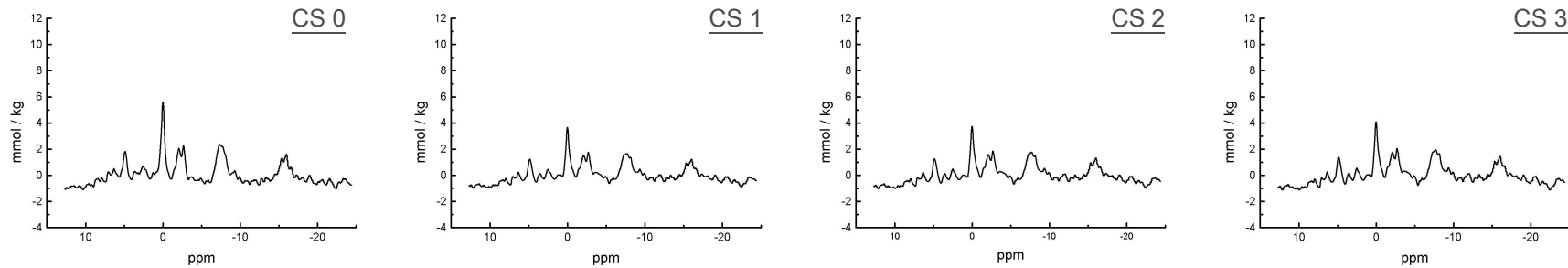


RECHTER VENTRIKEL:

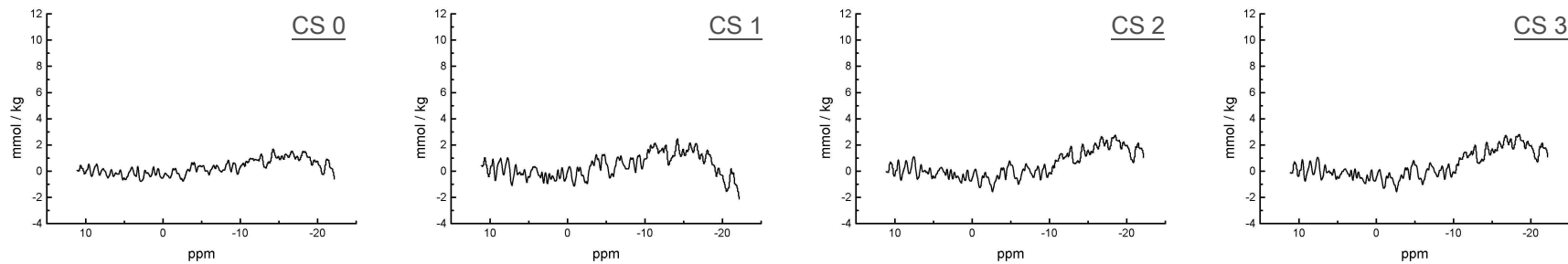


Bildbeilage 16: 82 Jahre alte weibliche Patientin mit AS (Patientenkollektiv III). Die Auswertung erfolgte mittels CORRECT-SLIM. In der CS0-Auswertung zeigten sich Absolutwerte für PCr von 5,6 mmol/kg (LV) / 1,7 mmol/kg (RV), für γ -ATP 3,9 mmol/kg (LV) / 1,8 mmol/kg (RV) und ein PCr/ γ -ATP Verhältnis von 1,45 (LV) / 0,96 (RV). Nach Ende von CORRECT-SLIM (CS3) ergaben sich Werte für PCr von 4,1 mmol/kg (LV) / 2,8 mmol/kg (RV) und γ -ATP von 3,0 mmol/kg (LV) / 4,0 mmol/kg (RV). Das PCr/ γ -ATP Verhältnis lag bei 1,37 (LV) / 0,70 (RV).

LINKER VENTRIKEL:



RECHTER VENTRIKEL:



6.2. Literaturverzeichnis

- 1 Arnold DL, Taylor DJ, Radda DK . Investigation of human mitochondrial myopathies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 1985;18:189-196
- 2 Bachert P, Schröder L. Magnetresonanztomographie. Teil1: Grundlagen. *Radiologe* 2003; 43:1113–1128
- 3 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. (31)P-MR Spectroscopy for the evaluation of energy metabolism in intact residual myocardium after acute myocardial infarction in humans. *MAGMA* 2001; 13:70-75
- 4 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. Quantifizierung energiereicher Phosphate im gesunden und geschädigten Herzmuskel mittels SLOOP 31P-MR-Spektroskopie. *Fortschr Röntgenstr* 1999; 171:65-68
- 5 Beer M, Pabst T, Sandstede J, Grünert J, Horn M, Löffler R, Kenn W, von Kienlin M, Neubauer S, Hahn D. Cardiac 31-p-mr-spectroscopy using a double oblique 3d-csi-technique. *MAGMA* 1997; 5 II:143
- 6 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; 10:1323-1328
- 7 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.* 2002; 174:573-578
- 8 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 metabolism in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with 31P-SLOOP magnetic resonance spectroscopy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1267-1274
- 9 Beer M, Viehrig M, Seyfarth T, Sandstede J, Lipke C, Papst T, Kenn W, Harre

- K, Horn M, Landschütz W, von Kienlin M, Neubauer S, Hahn D. Untersuchungen des kardialen Energiestoffwechsels bei Herzvitien mit der 31P-NMR-Spektroskopie. *Radiologe* 2000; 40:162-167
- 10 Beer M. Cardiac spectroscopy: techniques, indications and clinical results. *Eur Radiol* 2004; 14:1034-1047
 - 11 Benninghoff A, Drenckhahn D. Anatomie Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie Bd. 2. Herz-Kreislauf-System, lymphatisches System, endokrines System, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut - 16., völlig neu bearb. Aufl.. - 2004. - XII, 876; S. 2-3 und S. 41-70
 - 12 Bessmann SP, Geiger PJ. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science* 1981; 211:448-452
 - 13 Beyerbracht HP, Lamb HJ, van der Laarse A, Vliegen HW, Leujes F, Hazekamp MG, de Roos A, van der Wall EE. Aortic valve replacement in patients with aortic valve stenosis improves myocardial metabolism and diastolic function. *Radiology* 2000; 219:637-643
 - 14 Blamire AM. The technology of MRI--the next 10 years? *Br J Radiol* 2008; 81:601-617
 - 15 Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999; 8:135-160
 - 16 Bloch F, Hansen WW, Packard M. Nuclear induction. *Phys Rev* 1946; 70:460-474
 - 17 Bottomley PA, Atalar E, Weiss RG Human cardiac high-energy phosphate metabolite concentrations by 1D-resolved NMR spectroscopy. *Magn Reson Med* 1996; 35:664-670
 - 18 Bottomley PA, Hardy CJ, Roemer PB. Phosphate metabolite imaging and concentration measurements in human heart by nuclear magnetic resonance. *Magn Reson Med* 1990; 14:425-434
 - 19 Bottomley PA, Hardy CJ. Proton Overhauser enhancements in human cardiac phosphorus NMR spectroscopy at 1.5 T. *Magn Reson Med* 1992;24:384-390
 - 20 Bottomley PA, Weiss RG, Hardy CJ, Baumgartner WA. Myocardial high-energy phosphate metabolism and allograft rejection in patients with heart transplants. *Radiology* 1991;181:67-75

- 21 Bottomley PA. MR spectroscopy of the human heart: the status and the challenges. *Radiology* 1994; 191:593-612
- 22 Bottomley PA. Human in Vivo NMR Spectroscopy in Diagnostic Medicine: Clinical Tool or Research Probe? *Radiology* 1989;170:1-15
- 23 Bottomley PA. Noninvasive study of high-energy phosphate metabolism in human heart by depth-resolved ³¹P NMR spectroscopy. *Science* 1985; 229:769-772
- 24 Brown TR, Kincaid BM, Ugurbil K. NMR chemical shift imaging in three dimensions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:3523–3526
- 25 Bürckstümmer R. Quantitative ³¹P-MR-spektroskopische Untersuchung globaler Herzerkrankungen unterschiedlicher Genese - Verlaufsbeobachtung nach Aortenklappenersatz und unter Therapie bei Dilatativer Kardiomyopathie. Inaugural-Dissertation Universität Würzburg, Institut für Röntgendiagnostik, 2003.
- 26 Chance B, Eleff S, Leigh JS jr. Noninvasive, nondestructive approaches to cell bioenergetics. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77:7430-7434
- 27 Chang K. Paul C. Lauterbur, 77, dies; won Nobel Prize for M.R.I. *Magn Reson Med* 2007; 58:439-440
- 28 Chapman B, Turner R, Ordidge RJ, Doyle M, Cawley M, Coxon R, Glover P, Mansfield P. Real-time movie imaging from a single cardiac cycle by NMR. *Magn Reson Med* 1987; 5:246-254
- 29 Clarke K, O'Connor AJ, Willis RJ. Temporal relation between energy metabolism and myocardial function during ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* 1987; 253:H412-421
- 30 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):973-976
- 31 Cooper LT et al. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart

- Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1914-1931
- 32 Crilley JG, Boehm EA, Blair E, Rajagopalan B, Blamire AM, Styles P, McKenna WJ, Ostman-Smith I, Clarke K, Watkins H. Hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric gene mutations is characterized by impaired energy metabolism irrespective of the degree of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1776-1782
- 33 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; 36:1953-1958
- 34 Cunningham KS, Veinot JP, Butany J. An approach to endomyocardial biopsy interpretation. *J Clin Pathol* 2006; 59:121-129
- 35 Damadian R, Goldsmith M, Minkoff L. NMR in cancer: XVI. Fonar image of the live human body. *Physiol Chem & Phys* 1977; 9:97-100
- 36 Damadian R. Field focusing n.m.r. (fonar) and the formation of chemical images in man. *Phil Trans R Soc Lond* 1980; B289:489-500
- 37 Dawson J, Gadian D, Wilkie D. Proceedings: Living muscle studied by ³¹P nuclear magnetic resonance. *J Physiol* 1976; 258: 82P-83P
- 38 De Roos A, Doornbos J, Luyten PR, Oosterwaal LJMP, van der Wall EE, den Hollander JA. Cardiac metabolism in patients with dilated and hypertrophic cardiomyopathy: assessment with proton-decoupled P-³¹MR spectroscopy. *JMRI* 1992; 2:711-719
- 39 De Stefano N, Filippi M, Miller D, Pouwels PJ, Rovira A, Gass A, Enzinger C, Matthews PM, Arnold DL. Guidelines for using proton MR spectroscopy in multicenter clinical MS studies. *Neurology* 2007; 69:1942-1952
- 40 Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, Lev B, Fisman EZ, Pines A, Kramer MR. Sudden unexpected death in persons <40 years of age. *Am J Cardiol* 1991; 68:1388-1392
- 41 Edelstein WA, Hutchison JMS, Johnson G, Redpath T. Spin warp NMR imaging and applications to human whole-body imaging. *Phys Med Biol* 1980; 25:751-756
- 42 Edwards RHT, Dawson MJ, Wilkie DR, Gordon RE, Shaw D. Clinical use of

- nuclear magnetic resonance in the investigation of myopathy. *Lancet* 1982; 319(8274):725-731
- 43 Fowles RE, Mason JW. Role of cardiac biopsy in the diagnosis and management of cardiac disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 27:153-172
 - 44 Frahm J, Haase A, Matthaei D. Rapid NMR imaging of dynamic processes using the FLASH technique. *Magn Reson Med* 1986; 3:321-327
 - 45 Gadian DG, Hoult DI, Radda GK, Seeley PJ, Chance B, Barlow C. Phosphorus nuclear magnetic resonance studies on normoxic and ischemic cardiac tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73(12):4446-4448.
 - 46 Garlick PB, Radda GK, Seeley PJ. Phosphorus NMR studies on perfused heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1977; 74:1256-1262
 - 47 Gober JR, Norris SL, Haywood LJ, Colletti PM, Boswell WD, Halls JM, and Terk MW. In vivo ³¹P magnetic resonance spectroscopy studies of the hypertrophic human right ventricle. *Soc Magn Reson Med (SMRM), 9th Annual Meeting, New York, pg. 1227, 1990*
 - 48 Hahn D, Beer M, Sandstede J. MR-Tomographie des Herzens. *Radiologie* 2000; 40:888-896
 - 49 Hennig J, Nauerth A, Friedburg H. RARE imaging: A fast imaging method for clinical MR. *Magn Res Med* 1986; 3:823-833
 - 50 Herold G und Mitarbeiter. *Innere Medizin - Eine vorlesungsorientierte Darstellung.* 2005; S.142-144, 171-185, 187-192
 - 51 Herz P. *Dreidimensionale Bildverarbeitung von NMR-Datensätzen.* Diplomarbeit, Universität Würzburg 1994
 - 52 Heyne JP, Rzanny, R, Hansch A, Leder U, Reichenbach JR, Kaiser WA. ³¹P-MR spectroscopic imaging in hypertensive heart disease. *Eur Radiol* 2006; 16:1796-1802
 - 53 Hoult DI, Busby SJW, Gadian DG, Radda GK, Richards RE, Seeley PJ. Observation of tissue metabolites using ³¹P nuclear magnetic resonance. *Nature* 1974; 252:285-287
 - 54 Hudsmith LE, Neubauer S. *Magnetic Resonance Spectroscopy in Myocardial Disease.* *JACC: Cardiovascular Imaging* 2009; 2:87-96
 - 55 Hudsmith LE, Tyler DJ, Emmanuel Y, Petersen SE, Francis JM, Watkins J,

- Clarke K, Robson MD, Neubauer S. 31P cardiac magnetic resonance spectroscopy during leg exercise at 3 Tesla. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009; 25:819-826
- 56 Hunt SA et al. American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2005; 112:e154-e235
- 57 Hunt SA et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2001;104:2996-3007
- 58 Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodelling. *Cardiovasc Res* 2009; 81:412-419
- 59 Jacobus WE, Taylor GJ, Hollis DP, Nunnally RL. Phosphorus nuclear magnetic resonance of perfused working rat hearts. *Nature* 1977; 265:756-758
- 60 Jansen JF, Backes WH, Nicolay K, Kooi ME. 1H MR spectroscopy of the brain: absolute quantification of metabolites. *Radiology*. 2006; 240:318-332
- 61 Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003; 348:2007-2018
- 62 Jung WI, Sieverding L, Breuer J, Hoess T, Widmaier S, Schmidt O, Bunse M, van Erckelens F, Aplitz J, Lutz O, Dietze GJ. 31P NMR spectroscopy detects metabolic abnormalities in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97:2536-2542
- 63 Katz S, Rosen M. MR imaging and MR spectroscopy in prostate cancer management. *Radiol Clin North Am* 2006; 44:723-734
- 64 Kitzman DW, Edwards WD. Age-related changes in the anatomy of the normal human heart. *J Gerontol* 1990; 45:33-39
- 65 Köstler H, Landschütz W, Koeppe S, Seyfarth T, Lipke C, Sandstede J, Spindler

- M, von Kienlin M, Hahn D, Beer M. Age and Gender Dependence of Human Cardiac Phosphorus Metabolites Determined by SLOOP 31P MR Spectroscopy. *Magn Reson Med* 2006; 56:907-911
- 66 Kress J. Quantitative Segmentation mehrdimensionaler NMR-Bilddaten. Diplomarbeit, Universität Würzburg 1996
- 67 Kumar D, Welte RR, Ernst J. NMR Fourier Zeugmatography. *J Magn Res* 1975; 18:69-83
- 68 Lamb HJ. Functional and metabolic consequences of aortic valve replacement. *MAGMA* 2000; 11(1-2):75-77
- 69 Lamb, H.J., et al., Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardial metabolism. *Circulation* 1999; 99:2261-2267
- 70 Lauterbur PC. All science is interdisciplinary - from magnetic moments to molecules to men. Nobel Lecture 2003, 8th of December.
In: Nobelprize.org - Nobel Lecture - The Nobelprize in Physiology or Medicine 2003, URL:http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2003/lauterbur-lecture.html (abgerufen 8. August 2009)
- 71 Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973; 242:190-191
- 72 Lauterbur PC. Magnetic Resonance Zeugmatography. *Pure Appl Chem* 1974; 40:149-157
- 73 Leach MO. Nobel Prize in Physiology or Medicine 2003 awarded to Paul Lauterbur and Peter Mansfield for discoveries concerning magnetic resonance imaging. *Phys Med Biol* 2004; 49:2 p preceding R13
- 74 Lee RF, Giaquinto R, Constantinides C, Souza S, Weiss RG, Bottomley PA. A broadband phased-array system for direct phosphorus and sodium metabolic MRI on a clinical scanner. *Magn Reson Med* 2000; 43: 269-277
- 75 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;134:287-299
- 76 Mansfield P, Maudsley AA. Medical imaging by NMR. *Br J Radiol* 1977; 50:180-194
- 77 Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J Phys C:*

- Solid State Phys 1977; 10(3):L55-L58
- 78 McKenna WJ, Camm AJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: assessment of patients at high risk. *Circulation* 1989; 80:1489-1492
- 79 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;41:657-663
- 80 Miller S, Riessen R. MR-tomographische Diagnostik von Kardiomyopathien. *Fortschr Röntgenstr* 2005; 177:1497-1505
- 81 Moon RB, Richards JH. Determination of intracellular pH by 31P magnetic resonance. *J Biol Chem*. 1973; 248:7276-7278
- 82 Nayler G, Firmin DN, Longmore DB. Blood flow imaging by cine magnetic resonance. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10:715-722
- 83 Neubauer S, Horn M, Hahn D, Kochsiek K. Clinical cardiac magnetic resonance spectroscopy - present state and future directions. *Mol Cell Biochem* 1998; 184:439 – 443
- 84 Neubauer S, Horn M, Pabst T, Harre K, Strömer H, Bertsch G, Sandstede J, Ertl G, Hahn D, Kochsiek K. Cardiac high-energy phosphate metabolism in patients with aortic valve disease assessed by 31P-magnetic resonance spectroscopy. *J Investig Med* 1997; 45:453-462
- 85 Neubauer S, Krahe T, Schindler R, Horn M, Hillenbrand H, Entzeroth C, Mader H, Kromer EP, Riegger GA, Lackner K. 31P magnetic resonance spectroscopy in dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. Altered cardiac high-energy phosphate metabolism in heart failure. *Circulation* 1992; 86:1810-1818
- 86 Neubauer S. High-energy phosphate metabolism in normal, hypertrophied and failing human myocardium. *Heart Fail Rev* 1999; 4:269–280
- 87 Neubauer S. The Failing Heart - An Engine Out of Fuel. *N Engl J Med* 2007; 356:1140-1151
- 88 Neubauer S. Klinische Relevanz der MR-Spektroskopie des Herzens. *Z Kardiol* 2000; 89:Suppl 1, I/74 – I/77
- 89 Newman RJ, Bore PJ, Chan L, Gadian DG, Styles P, Taylor D, Radda GK. Nuclear magnetic resonance studies of forearm muscle in Duchenne dystrophy.

Br Med J (Clin Res Ed) 1982; 284:1072-1074

- 90 Norris SL, Gober JR, Haywood LJ, Colletti P, Terk M, and Halls J. Altered high energy metabolism in left but not right ventricular hypertrophy. Am Coll Cardiol, 40th Annual Scientific Session, 1990
- 91 Okada M, Mitsunami K, Inubushi T, Kinoshita M. Influence of aging on left ventricular hypertrophy on the human heart: contents of phosphorus metabolites measured by ³¹P MRS. Magn Reson Med. 1998; 39:772-782
- 92 Okada M, Mitsunami K, Yabe T, Kinoshita M, Morikawa S, Inubushi T. Quantitative measurements of phosphorus metabolites in normal and diseased human hearts by ³¹P NMR spectroscopy (abstr.) In: Book of abstracts: Society of Magnetic Resonance in Medicine 1992. Berkeley, Calif: Society of Magnetic Resonance in Medicine, 1992; 2305
- 93 Peivandi AA, Löffelholz K, Vahl CF. Die Signaltransduktion der konzentrischen Myokardhypertrophie. Z Herz- Thorax- Gefäßchir 2009; 23:9–16
- 94 Pierre-Louis B, Prasad A, Frishman WH. Cardiac manifestations of sarcoidosis and therapeutic options. Cardiol Rev 2009; 17:153-8
- 95 Pietzsch J. A chance attraction. In: Nobelprize.org - Perspectives - The Nobelprize in Physiology or Medicine 2003. URL:http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2003/perspectives.html (abgerufen 8. August 2009)
- 96 Pohmann R, von Kienlin M, Haase A. Theoretical evaluation and comparison of fast chemical shift imaging methods. J Magn Reson 1997; 129:145–160
- 97 Pohost GM. The History of Cardiovascular Magnetic Resonance. JACC Cardiovasc Imaging 2008; 1:672-678
- 98 Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. Phys Rev 1946; 69:37-38
- 99 Radda GK, Bore PJ, Gadian DG, Ross BD, Styles P, Taylor DJ, Morgan-Hughes J. ³¹P NMR examination of two patients with NADH-CoQ reductase deficiency. Nature 1982; 295:608 – 609
- 100 Rajesh A, Coakley FV. MR imaging and MR spectroscopic imaging of prostate cancer. Magn Reson Imaging Clin N Am 2004; 12:557-579

- 101 Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J. Basislehrbuch Innere Medizin : kompakt - greifbar -verständlich 3. Auflage München, Jena Elsevier, Urban und Fischer 2004 S. 127-134; 139-157
- 102 RG Weiss, PA Bottomley, CJ Hardy, and G Gerstenblith. Regional myocardial metabolism of high-energy phosphates during isometric exercise in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1990; 323:1593-1600
- 103 Richardson P, McKenna W, Bristow et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841-842
- 104 Röhl S. Segmentieren und Visualisieren dreidimensionaler MR-Bilder am Beispiel eines perfundierten Herzens. Diplomarbeit, Universität Würzburg 1993
- 105 Sandstede J, Kreitner KF, Kivelitz D, Miller S, Wintersperger B, Gutberlet M, Becker C, Beer M, Pabst T, Kopp A, Hahn D. Neue Untersuchungsverfahren in der Herzdiagnostik. *Dtsch Arztebl* 2002; 99(26): A1836-1840
- 106 Sandstede J, Pabst T, Beer M, Harre K, Bäurle K, Lipke C, Butter F, Kenn W, Völker W, Neubauer S, Hahn D. (23)sodium MRI for infarct imaging of the human heart. *Rofo*. 2000; 172:739-743 [Abstract]
- 107 Schocke MFH, Metzler B, Wolf C, Steinboeck P, Kremser C, Pachinger O, Jaschke W, Lukas P. Impact of aging on cardiac high-energy phosphate metabolism determined by phosphorus-31 2-dimensional chemical shift imaging (31P 2D CSI). *Magn Reson Imaging* 2003; 21:553-559
- 108 Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT Jr, Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2009 Nov; 84:1001-1009
- 109 Seyfarth TM. Quantitative MR-Spektroskopie des menschlichen Herzens mittels SLOOP: Etablierung des Untersuchungsprotokolles und erste klinische Anwendung. Inaugural-Dissertation Universität Würzburg, Institut für Röntgendiagnostik, 2001.
- 110 Shah N, Sattar A, Benanti M, Hollander S, Cheuck L. Magnetic resonance spectroscopy as an imaging tool for cancer: a review of the literature. *J Am Osteopath Assoc* 2006; 106:23-27
- 111 Speck O, Scheffler K, Hennig J. Fast 31P chemical shift imaging using SSFP

- methods. *Magn Reson Med* 2002; 48:633-639
- 112 Spindler M, Schmidt M, Geier O, Sandstede J, Hahn D, Ertl G, Beer M. Functional and metabolic recovery of the right ventricle during Bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005;7:853-854
- 113 Statistisches Bundesamt. Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen die höchsten Krankheitskosten. Statistisches Bundesamt 2006. URL:<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Krankheitskosten/Aktuell,templateId=renderPrint.psml> (aufgerufen 7. Januar 2010)
- 114 Statistisches Bundesamt. Sterbefälle insgesamt 2007 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). Statistisches Bundesamt Deutschland 2007. URL:<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleInsgesamt,templateId=renderPrint.psml> (aufgerufen 10. September 2009)
- 115 Stetter CE. In vivo Untersuchung des kardialen Stoffwechsels bei Morbus Fabry mittels ³¹Phosphor-MR-Spektroskopie. Inaugural-Dissertation Universität Würzburg, Institut für Röntgendiagnostik, 2007.
- 116 Störk S, Frantz S, Bauersachs J, Ertl G, Angermann CE. Primärdiagnostik der Herzinsuffizienz in Klinik und Praxis - Primary diagnosis of heart failure in ambulatory and hospitalized patients. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 636–641
- 117 Suresh KM. *Clinical Applications of MR Spectroscopy*. Wiley-Liss, 1st Edition 1998; ix-33
- 118 Swain JL, Sabina RL, Peyton RB, Jones RN, Wechsler AS, Holmes EW. Derangements in myocardial purine and pyrimidine nucleotide metabolism in patients with coronary artery disease and left ventricular hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:655-659
- 119 ten Hove M, Neubauer S. MR spectroscopy in heart failure - clinical and experimental findings. *Heart Fail Rev* 2007; 12:48-57
- 120 The Nobelprize in Physiology or Medicine 2003 - "for their discoveries

concerning magnetic resonance imaging"

In: Nobelprize.org - The Nobelprize in Physiology or Medicine 2003.

URL:http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2003/index.html

(abgerufen 8.August 2009)

- 121 Tyler D, Hudsmith E, Clarke K, Neubauer S, Robson MD. A comparison of cardiac 31P MRS at 1.5 and 3 T. *NMR Biomed* 2008; 21:793-798
- 122 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; 129:35-43
- 123 Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* 1996; 156:1789-1796
- 124 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. *JMRI* 2001; 13 :521-527
- 125 von Kienlin M, Mejia R. Spectral localization with optimal pointspread function. *J Magn Reson* 1991; 94:268-287
- 126 Walliman T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis. *Biochem J* 1992; 281:21-40
- 127 Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. 4. Auflage 2003, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag
- 128 Weng A, Beer M, Köstler H. CORRECT-SLIM: Prinzip und Anwendung zur quantitativen 31P-MR-Spektroskopie des menschlichen Herzens. *Fortschr Röntgenstr* 2006; Suppl to Vol. 178(S1):193
- 129 Weng A. Auswertung von Segmentierungsinformation bei der NMR-Spektroskopie zur Messung von Stoffwechselkonzentrationen im menschlichen Herzen. Diplomarbeit, Universität Würzburg 2005
- 130 Xiaoping H, Levin DN, Lauterbur PC, Spraggins T. SLIM: Spectral Localization by Imaging. *Magn Reson Med* 1998; 8:314-322
- 131 Yabe T, Mitsunami K, Inubushi T, Kinoshita M. Detection of low

- phosphocreatine to ATP ratio in failing hypertrophied human myocardium by 31P magnetic resonance spectroscopy. *Circulation* 1995; 92:15-23
- 132 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; 92:15-23
- 133 Yabe T, Mitsunami K, Okada M, Morikawa S, Inubushi T, Kinoshita M. Detection of myocardial ischemia by 31P magnetic resonance spectroscopy during handgrip exercise. *Circulation* 1994; 89:1709-1716

7. VERÖFFENTLICHUNGEN

Beer M, Buchner S, Wirbelauer J, Fuchs J, Machann W, Ritter CO, Beisert M, Darge K, Hahn D, Köstler H. MR-Bildgebung und MR-Spektroskopie zur Charakterisierung von Kardiomyopathien bei Jugendlichen – erste Ergebnisse. [MR Imaging and MR Spectroscopy for Characterization of Cardiomyopathies in Adolescents – Preliminary Results] Fortschr Röntgenstr 2007; 179:932-937

8. DANKSAGUNG

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

Mein größter Dank gebührt Herrn Professor Dr. med. Meinrad Beer für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit. Mit seinem Engagement und seiner fachlichen Kompetenz war er ein ausgezeichneter Betreuer. Ich möchte mich gerne für die stete Ansprechbarkeit, die konstruktive Kritik, die rasche Korrektur sowie die Hilfestellung bei allen praktischen wie theoretischen Fragen bedanken.

Weiterer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. rer. nat. Dipl.-Phys. Herbert Köstler für die Unterstützung bei physikalischen und informationstechnologischen Problemen.

Ebenso möchte ich mich sehr gerne bei Herrn Dipl.-Informatiker Andreas Weng bedanken, der mich, seit Beginn der Arbeit, mit beständiger Hilfsbereitschaft im Bereich technischer Probleme unterstützt hat.

Weiterer Dank gilt dem gesamten MR-Team für die Hilfsbereitschaft und die angenehme Atmosphäre.

Besonderen Dank für ihre Unterstützung möchte ich meiner Familie, meinen Freunden Robby und Lola, und zu guter letzt meiner Freundin Lena aussprechen.

9. LEBENSLAUF

Zur Person

geboren am 07.09.1981 in Karlsruhe

Familienstand: ledig

Schulbildung

1988 – 1992 Grundschule Sasbachwalden

1992 – 2001 Gymnasium Achern, Abschluss mit Abitur Juni 2001

Ersatzdienst

08/2001 – 06/2002 Zivildienst im Altenpflegeheim Haus Straßburg,
Sasbachwalden

Berufsausbildung

03/2002 – 05/2009 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-
Universität Würzburg

02/2005 Physikum

05/2009 Zweites Staatsexamen

Famulaturen

2005 Viszeral- und Unfallchirurgie; Kreiskrankenhaus Achern

2006 Hämato-Onkologie; Universität Würzburg

2007 Infektiologie / Pulmologie; Charité Berlin

2007 Radiologie; Universität Würzburg

Praktisches Jahr

02/2008 – 06/2008 Urologie, Universität Würzburg

06/2008 – 10/2008 Innere Medizin; Universität Würzburg

10/2008 – 01/2009 Chirurgie; Klinikum Aschaffenburg

Berufstätigkeit:

Seit 01/2010: Assistenzarzt Urologie, Klinikum Nürnberg Nord

Würzburg, den 14. Januar 2010