

0 Vorbemerkung

Ich habe mich bemüht, diese Arbeit so zu gestalten, daß sie ohne Spezialwissen auf dem Gebiet der MRT verstanden werden kann. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis (siehe Teil 8) erklärt. Kursiv gesetzte Begriffe sind im Glossar erläutert. Kommentierende Fußnoten sind mit Kleinbuchstaben bezeichnet, die Quellenangaben sind fortlaufend nummeriert und verweisen auf das Literaturverzeichnis am Ende der Arbeit.

1 Einleitung

Herzerkrankungen stehen an erster Stelle der Todesursachen in Industrieländern. Die Verbesserung der Diagnostik in allen Stadien (Früherkennung, Differentialdiagnose und Therapieüberwachung) ist daher ein lohnendes Ziel.

Die Magnetresonanztomographie hat in kurzer Zeit einen hohen Stellenwert in der Herzdiagnostik gewonnen. Die Vorteile dieses Verfahrens sind, daß es eine genaue anatomische dreidimensionale Darstellung von Organen ermöglicht, vor allem bei angeborenen Herzfehlern, Erkrankungen der thorakalen Aorta (Aneurysma, Dissektion) und rechtsventrikulärer Dysplasie¹. Es ist nicht invasiv und auch ohne Belastung durch Röntgenstrahlen. Die Myokardmasse und –funktion können genauer als mit jedem anderen Verfahren bestimmt werden¹. Die MR-Tomographie erlaubt eine exzellente Weichteil-Darstellung und neben der Bildgebung auch eine Funktionsbeurteilung, z.B. durch Beurteilung der Herzkontraktion vor und nach Gabe von Dobutamin. Die MR-Spektroskopie erlaubt eine Funktionsbeurteilung durch die Beurteilung der zugrundeliegenden Stoffwechselfvorgänge im Gewebe, die bisher nur biochemisch in vitro oder indirekt durch die Beurteilung der Aufnahme von Stoffen in die Zellen zugänglich waren. Die beiden Verfahren können in einem Untersuchungsgang kombiniert werden und liefern dann ein umfassendes Bild von Anatomie, Stoffwechsel und Funktion der Organe, weit mehr als der traditionelle Begriff „Bild-Gebung“ ausdrückt. Die MR-

Spektroskopie ist die einzige Untersuchungsmethode, die den Energiestoffwechsel des Herzens ohne Einsatz radioaktiver Tracer beurteilbar macht. Es können also auch viele Messungen hintereinander durchgeführt werden, da keine Kumulationsgefahr von Tracern oder Strahlen besteht. Wenn man von den Trägern von Herzschrittmachern, Insulinpumpen und ferromagnetischen Metallimplantaten absieht, bestehen kaum Kontraindikationen für die Untersuchung. Für Schwangere liegen noch keine aussagefähigen Studien vor, deshalb wird vorsichtshalber von einer Untersuchung im ersten Trimenon abgeraten². Etwa 2% der Patienten können wegen Klaustrophobie nicht in der „Röhre“ untersucht werden³. Bei den üblichen Feldstärken sind keine Nebenwirkungen zu befürchten. Ein Nachteil der MRT sind die hohen Kosten für Geräte und Untersuchungen (modernes Gerät komplett mit Software ca. 4,5 Mio. DM), so daß sie zunächst nur an großen Kliniken verfügbar waren, jedoch hat das Verfahren inzwischen weite Verbreitung gefunden und ist für viele Untersuchungen, besonders auch in der Neurologie, heute Standard.

Die MR-Spektroskopie befindet sich bisher noch nicht in der klinischen Anwendung, da die Untersuchung hier durch die gegenüber ^1H sehr geringe Empfindlichkeit der anderen geeigneten Atomkerne (vorwiegend ^{31}P), die überdies im Gewebe in geringerer Konzentration vorliegen (auf ein ^{31}P – Atom kommen 300 H-Atome), erschwert wird. Dies führt dazu, daß hier die Meßvolumina noch sehr groß sind (20-30 cm^3) und die Aufnahmezeiten lang sind (45-60 min). Deswegen werden klinische Studien durchgeführt, um Weiterentwicklungen in Hard- und Software sowie die Aussagekraft für klinische Studien zu überprüfen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war

- a) die Untersuchung eines Patientenkollektives vor und drei Monate sowie ein Jahr nach Aortenklappenersatz, d.h. von Patienten, bei denen eine globale Linksherzerkrankung vorliegt. Es sollte herausgefunden werden, ob sich aus dem Energiestatus vor der Operation auf deren Erfolg rückschließen läßt und man somit

Empfehlungen für den Zeitpunkt des Klappenersatzes aus einer ^{31}P - MRS ableiten kann. Damit sollte erstmals eine quantitative Beurteilung des Metabolismus bei Herzklappenvitien sowie eine Korrelation der so ermittelten Parameter mit dem klinischen Zustand der Patienten vor und nach der Operation versucht werden.

- b) Das zweite Patientenkollektiv bildeten Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten hatten, d.h. mit einer regionalen Herzschädigung. Sie wurden vor und ein halbes Jahr nach Therapie durch PTCA oder Bypass-Operation untersucht. Ziel war die Beurteilung der Untersuchung auf ihre Zuverlässigkeit bezüglich der Unterscheidung von vitalem und avitalem Herzmuskel im Infarktbereich. Diese ist wichtig für die Entscheidung, ob die Patienten von einer Operation profitieren können oder nicht. Dieser Vergleich von infarzierten und nichtinfarzierten Arealen mittels MRS sowie die quantitative Beurteilung metabolischer Schäden bei einem Infarkt wurde hier erstmalig durchgeführt. Hierfür stand auch der Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen des Goldstandards, d.h. den Dobutamin-Streß-MRI Untersuchungen zur Verfügung.
- c) Die gemessenen ^{31}P -Spektren wurden mit 3 verschiedenen Auswertungsprogrammen, LUISE, AMARES und SLOOP untersucht. Die so gewonnenen Ergebnisse sollten verglichen und die Verfahren hinsichtlich Leistungsfähigkeit/Genauigkeit, Durchführbarkeit und Nutzen verglichen werden.

2 Grundlagen

Dieses Kapitel bietet eine Einführung in die physikalischen Grundprinzipien der MR-Tomographie und der MR-Spektroskopie, insoweit sie für das Verständnis der durchgeführten Untersuchung notwendig sind. Außerdem werden verschiedene Lokalisationsverfahren vergleichend vorgestellt, um die Vor- und Nachteile der hier verwendeten Verfahren einschätzen zu können. Zuletzt wird kurz auf die Kreatinkinase-reaktion eingegangen, um die hier betrachteten Metabolite in ihrer Rolle im Energiestoffwechsel einordnen zu können.

2.1 Physikalisches Grundprinzip der MR-Untersuchung

2.1.1 Der Kernspin ⁴

Atomkerne mit ungerader Nukleonenzahl, z.B. ¹H, ¹³C, ¹⁹F, ³¹P, ²³Na besitzen einen Kerndrehimpuls, der sich aus dem inhärenten Eigendrehimpuls des Kerns um seine Achse und den Bahndrehimpulsen der den Kern bildenden Protonen und Neutronen zusammensetzt. Man bezeichnet ihn als Kernspin. Er ist mit dem magnetischen Kernmoment $\vec{\mu}$ verknüpft über die Proportionalitätskonstante γ , das gyromagnetische Verhältnis, das eine für den jeweiligen Atomkern charakteristische Naturkonstante darstellt:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I} \tag{1}$$

Sowohl Betrag als auch Richtung dieser Vektorgröße sind quantisiert, d.h. sie können nur bestimmte Werte annehmen. Für den Betrag gilt:

$$|\vec{I}| = \hbar \sqrt{l(l+1)} \tag{2}$$

mit $\hbar = 1,05 \cdot 10^{-34} \text{ J s}$ (PLANCKsches Wirkungsquantum).

Für die Richtung ergeben sich $2l + 1$ Einstellmöglichkeiten, wobei l die Spinquantenzahl ist, die auf ganz- oder halbzahlige Werte beschränkt ist. Für das Proton ^1H , das für das MRI verwendet wird, da es der in biologischen Geweben am häufigsten vorkommende Kern ist, gilt $l = \frac{1}{2}$, d.h. es gibt zwei mögliche Orientierungen. Das Gleiche gilt für den Phosphorkern.

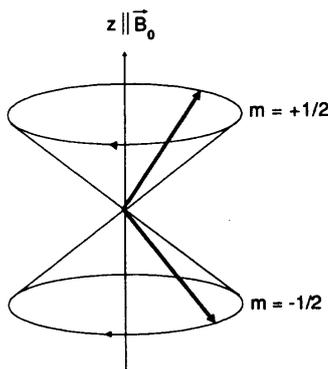


Abbildung 2-1⁴ : Die zwei möglichen Einstellungen eines Spins mit $l = \frac{1}{2}$ führen zu einem Doppelpräzessionskegel

Bringt man die Kerne in ein äußeres Magnetfeld, so können sie sich zu diesem parallel oder antiparallel ausrichten. Der energieärmere parallele Zustand wird geringfügig häufiger besetzt, wodurch sich eine makroskopisch meßbare Magnetisierung \vec{M}_0 in Richtung des äußeren Magnetfeldes ausbildet. Übergänge zwischen den Energieniveaus können nur unter der Einwirkung eines zeitabhängigen zusätzlichen Hochfrequenzfeldes erfolgen, das mit dem magnetischen Moment in Wechselwirkung tritt. Dies bezeichnet man als magnetische Resonanz. Die MR-relevanten Eigenschaften einiger Atomkerne zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 2-1: Eigenschaften einiger im Körper vorkommender Atomkerne

Isotop	Spinquantenzahl I	gyromagnetisches Verhältnis $\gamma/10^7$ [rad /Ts]	relative MR-Empfindlichkeit bezogen auf ^1H [%]
^1H	$\frac{1}{2}$	26,752	100,0
^{12}C	0	-	-
^{13}C	$\frac{1}{2}$	6,7283	1,59
^{16}O	0	-	-
^{19}F	$\frac{1}{2}$	25,181	83,34
^{23}Na	$\frac{3}{2}$	7,0801	9,25
^{31}P	$\frac{1}{2}$	10,841	6,63

Die Kerne drehen sich nicht nur um ihre eigene Achse, sondern auch um die des äußeren Magnetfeldes, sie präzedieren mit der Larmor-Frequenz ω_0 . Dies kann man sich mit der Bewegung der Erde oder der eines Kreisels veranschaulichen.

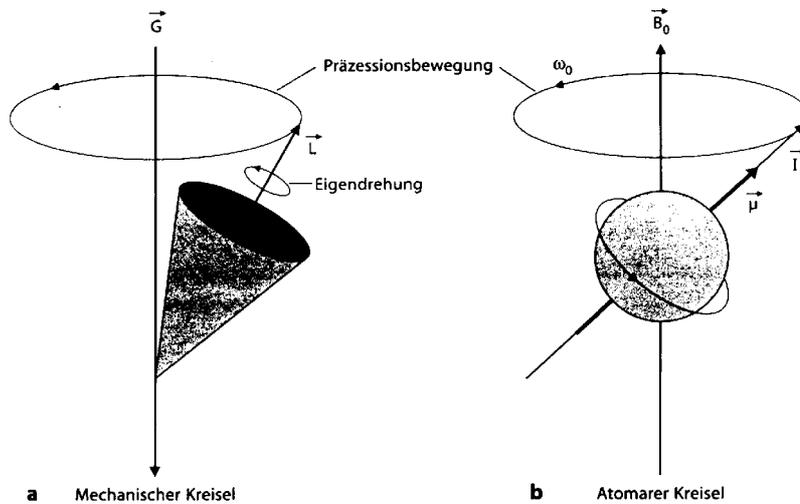


Abbildung 2-2⁴ : Rotation und Präzession von mechanischem Kreisel und Spin; während man den Kreisel von außen anregen muß, ist die Rotation dem Spin inhärent

Die Larmor-Frequenz ist proportional der Stärke des statischen Magnetfeldes B_0 :

$$\omega_0 = \gamma \vec{B}_0 \quad (3)$$

Dies entspricht der Frequenz, die der eingestrahlte HF-Puls haben muß, um einen Übergang zwischen zwei benachbarten Energieniveaus zu bewirken.

2.1.2 Die Resonanzanregung

Man kann die Einschaltdauer des HF-Feldes nun so wählen, daß sich die Magnetisierung von der Richtung des statischen Magnetfeldes aus um bestimmte Winkel, z.B. 90° (dann ist die Besetzung der beiden erlaubten Zustände gleich groß) oder 180° (Besetzungsverhältnis ist invertiert), dreht. Der Winkel α wird als Flipwinkel bezeichnet.

Nach einer Anregung strebt das System die Rückkehr in den thermischen Gleichgewichtszustand an. Dieser Prozeß wird Relaxation genannt. Man kann die Magnetisierung \vec{M} in die beiden Komponenten $\vec{M}_z =$ Längsmagnetisierung in Richtung B_0 und $\vec{M}_{xy} =$ Quermagnetisierung senkrecht dazu zerlegen. Entsprechend bezeichnen wir die Rückkehr zum Zustand $\vec{M}_z = \vec{M}_0, \vec{M}_{xy} = 0$ (alle Spins in Richtung des statischen Magnetfeldes ausgerichtet) als Längs- bzw. Querrelaxation. Die Abgabe der Energiedifferenz an die Gesamtheit der Atome, in die die Spins eingebaut sind, erfolgt in der Längs- oder Spin-Gitter-Relaxationszeit, wobei als T_1 die Zeit bezeichnet wird, nach der \vec{M}_z nach einem 90° -Puls wieder auf 63% des Gleichgewichtswertes \vec{M}_0 angestiegen ist. Während sich zunächst alle Spins gleich schnell bewegen und so das „Spinpaket“ eine Magnetisierung bewirkt, laufen sie bald auseinander, da jeder Atomkern sich in einer geringfügig anderen Umgebung befindet und somit ein anderes lokales Magnetfeld und damit auch eine andere Larmor-Frequenz hat. Der Zerfall der Phasenkohärenz, d.h. die unterschiedlich schnelle Präzession der Spins erfolgt in der Quer- oder Spin-Spin-Relaxationszeit, wobei als T_2 die Zeit gilt, nach der die Quermagnetisierung auf 37% ihres ursprünglichen Wertes abgefallen ist.

Dies verdeutlicht nachstehende Abbildung:

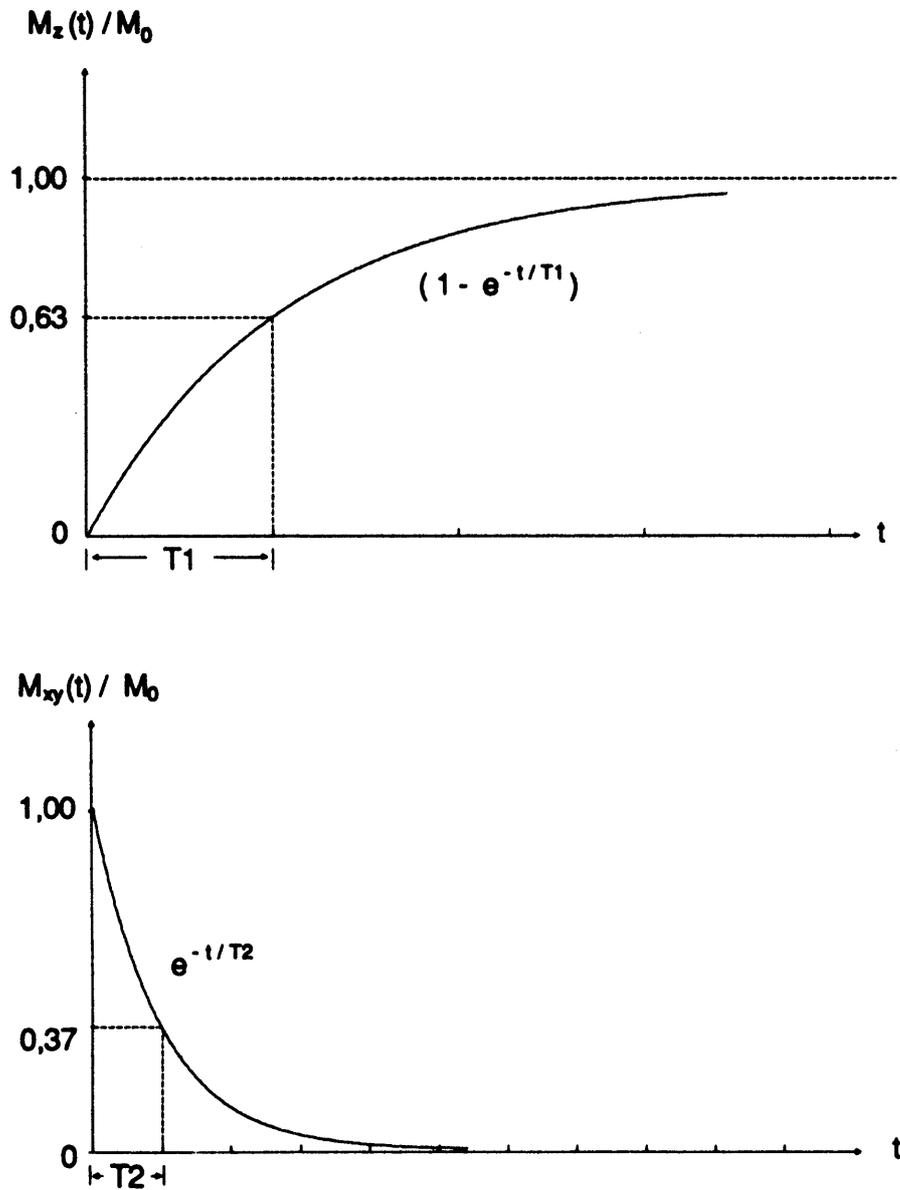


Abbildung 2-3: Relaxation der Längs- und Quermagnetisierung^{4, S.15}

In der Praxis tragen nicht nur die fluktuierenden lokalen Magnetfelder, sondern auch die Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes zur Querrelaxation bei, es ergibt sich die kürzere T_2^* . T_1 und T_2 sind temperaturabhängig.

2.1.3 Das MR – Experiment^a

Die zu untersuchende Probe wird in ein sehr homogenes Magnetfeld \vec{B}_0 , das durch einen Permanentmagneten (bei stärkeren Feldern durch supraleitende Spulen) erzeugt wird, gebracht. Das HF-Sendesystem liefert über eine Sendespule das zur Anregung der Kernresonanz benötigte elektromagnetische Hochfrequenzfeld \vec{B}_1 senkrecht zum statischen Feld. Nach der Anregung induziert die präzedierende Quermagnetisierung eine schwache Wechselspannung in der Empfangsspule (meist mit der Sendespule identisch). Die gemessene Spannung wird verstärkt, gefiltert, digitalisiert und dem MR-Systemrechner zugeführt.

Das induzierte Kernresonanzsignal $S(t)$ hat die Form einer gedämpften Schwingung mit der Larmorfrequenz ω_0 , man spricht vom freien Induktionszerfall (free induction decay=FID). Seine Anfangsamplitude ist der Zahl der angeregten Kerne in der Probe proportional. Der Zerfall erfolgt mit T_2^* . Durch unterschiedliche Resonanzfrequenzen von Spins entstehen verschiedene, interferierende Abklingkurven. Durch eine Fourier-Analyse kann man dieses Frequenzspektrum darstellen, das die Ortsinformation wiedergibt. Dann ist die Fläche unter der Kurve der Anzahl der angeregten Kerne näherungsweise proportional.

^a Abgewandelt nach Reiser/Semmler⁴ S. 17/18

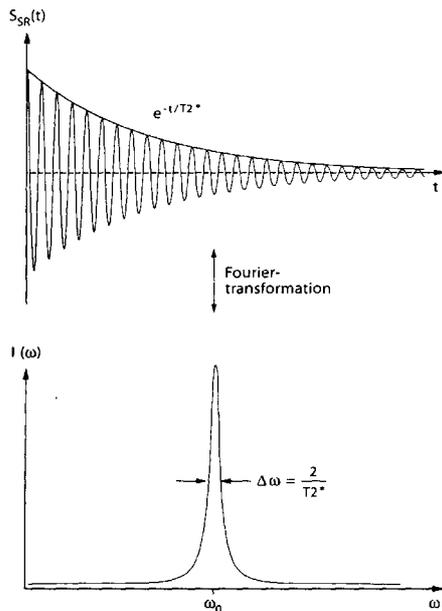


Abbildung 2-4: Umwandlung des zeitabhängigen FID in ein frequenzabhängiges Spektrum

Die Zeit zwischen zwei Anregungen der gleichen Schicht heißt Repetitionszeit T_R . Ein kurzes T_R führt zu einer starken T_1 -Gewichtung, ein langes T_R führt zu einer geringen T_1 -Gewichtung. Gewebe mit kurzem T_1 (Fett) erscheinen auf T_1 -gewichteten Bildern hell, mit langem T_1 (Wasser) dunkel.

Die Zeit zwischen Anregung und Messung des MR-Signales heißt Echozeit T_E . Eine kurze T_E (2-25ms) führt zu einer geringen, eine lange T_E (80-200 ms) zu einer starken T_2 -Gewichtung. Gewebe mit kurzem T_2 (Fett) erscheinen auf T_2 -gewichteten Bildern dunkel, Gewebe mit langem T_2 (Wasser) hell.⁵

2.2 MR-Spektroskopie

2.2.1 Chemische Verschiebung^a

Um jeden Atomkern besteht ein lokal spezifisches Magnetfeld, das dadurch zustande kommt, daß das makroskopische Feld \vec{B} durch die Elektronenhülle abgeschwächt oder verstärkt wird.

^a modifiziert nach Reiser/Semmler⁴ S. 24-27

Es gilt

$$\vec{B}_{\text{lokal}} = \vec{B} + \Delta\vec{B} \quad (4)$$

Die lokale Feldänderung $\Delta\vec{B}$ ist dem mittleren Feld am Kernort \vec{B} proportional:

$$\Delta\vec{B} = -\sigma \vec{B} \quad (5)$$

wobei σ als Abschirmkonstante bezeichnet wird.

Mit (4) in (3) ergibt sich (6) als

$$\omega = \gamma \vec{B}_{\text{lokal}} = \gamma (1 - \sigma) \vec{B} \quad (6)$$

Da eine Absolutmessung der Frequenzverschiebung sehr schwierig ist, mißt man die Verschiebung relativ zu einer Referenzlinie mit der Frequenz ω_R (hier Phosphokreatin PCr) und gibt die Differenz $\omega - \omega_R$ der Resonanzfrequenzen relativ zu ω_0 als ppm an.

$$\delta = \frac{\omega - \omega_R}{\omega_0} \cdot 10^6 \cong (\sigma_R - \sigma) \cdot 10^6 \quad (7)$$

Die chemische Verschiebung δ ist für die Bindung des Atoms im Molekül charakteristisch.

2.2.2 Spin-Spin-Kopplung

Die Spin-Spin-Kopplung ist eine schwache Wechselwirkung zwischen den Atomkernen eines Moleküls, die indirekt über die Elektronen der chemischen Bindung vermittelt wird. Die Resonanzfrequenz der Kerne hängt von den Spinquantenzahlen der Kerne ab, an die sie gebunden sind. Für zwei Kerne A und X beobachtet man eine Aufspaltung der Resonanzlinie von A in ein Multiplet aus $2 I^X + 1$ Linien (siehe Abschnitt 2.1.1). Die Intensitäten, d.h. die Höhe der Peaks im Spektrum, ist dabei etwa gleich, da die Spineinstellungen

praktisch gleich wahrscheinlich sind. Analoges gilt für X. Der Abstand zwischen benachbarten Resonanzlinien ist äquidistant und in beiden Spektren identisch, er wird als Kopplungskonstante J_{AX} bezeichnet und in Hertz angegeben. Diese ist im Gegensatz zur chemischen Verschiebung von der Stärke des statischen Magnetfeldes unabhängig.

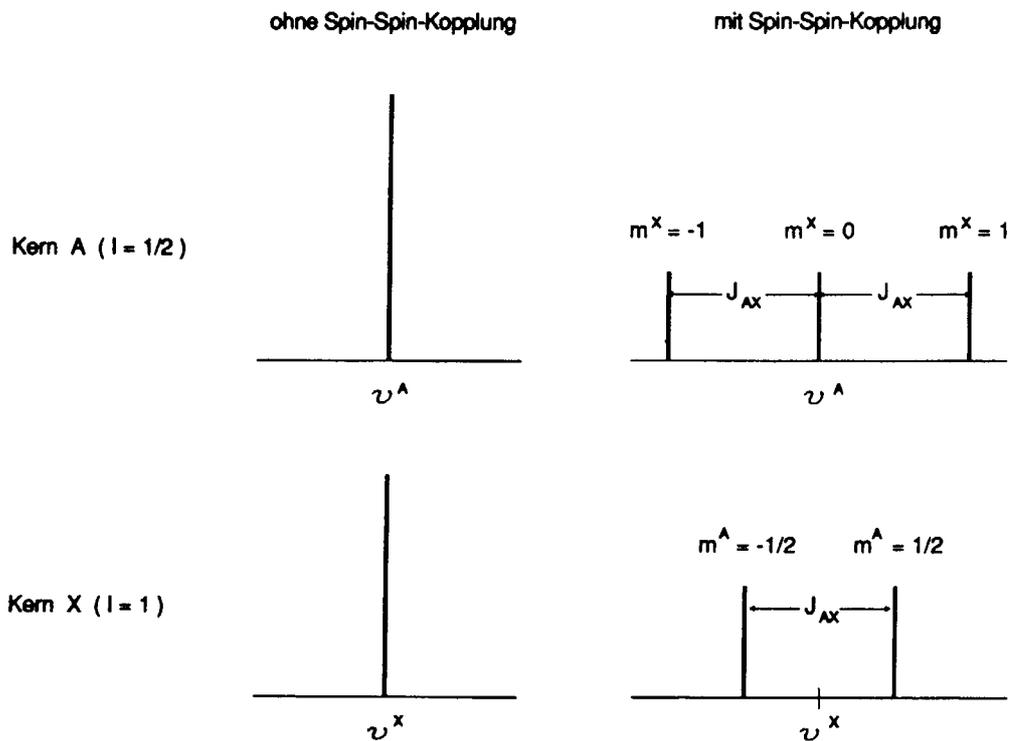


Abbildung 2-5: Spin-Spin-Kopplung bei einem Zweispinsystem $AX(I^A=1/2, I^X=1)$. Ohne Spinkopplung beobachtet man in beiden Systemen nur eine Resonanzlinie bei der Resonanzfrequenz ν^A bzw. ν^X ($\nu=\omega/2\pi$). Sind die Kerne gekoppelt, so ist die A-Resonanz in ein Triplett und die X-Resonanz in ein Duplett aufgespalten. Das Aufspaltungsschema wird durch die Anzahl der erlaubten Spineinstellungen des Nachbarkernes bestimmt. Der Abstand J_{AX} ist äquidistant und in beiden Spektren gleich.^{4, S.26}

Die Anzahl der Aufspaltungen und die relative Intensität der einzelnen Resonanzen in einem Multiplett lassen sich in einem Pascalschen Dreieck darstellen.¹¹

Anzahl der äquivalent gekoppelten Kerne n	Aufspaltung und relative Intensität der Linien
0	1
1	1 1
2	1 2 1
3	1 3 3 1
4	1 4 6 4 1

Abbildung 2-6: Pascalsches Dreieck. Die Anzahl der Linien, in die ein Signal aufgespalten wird, ist $x=2n+1$, die Summe der Intensitäten ist 2^n .

Als Beispiel möge das in der ^{31}P Spektroskopie wichtige ATP (Adenosin- P_γ - P_β - P_α)-Molekül dienen. Da sich die drei Phosphoratome in unterschiedlicher chemischer Umgebung befinden (Bindung an Adenosin, an zwei, bzw. an ein anderes Phosphoratom), liefern sie drei verschiedene Resonanzen (siehe oben 2.2.1). Die P_β -Resonanz ($n=2$) spaltet in drei, die anderen beiden Resonanzen ($n=1$) in zwei Resonanzlinien auf ($I^{31\text{P}}=1/2$, vergleiche Tabelle 2-1), wobei die beiden Anteile von γ - und α -Peak die gleiche Intensität aufweisen, während beim β -Peak der mittlere eine doppelt so hohe Intensität hat wie die beiden äußeren.

2.2.3 Das ^{31}P -Magnetresonanzspektrum

Die erste ^{31}P MR- Spektroskopie wurde von Gadian 1976 am perfundierten Tierherzen durchgeführt. Es dauerte dann noch über zehn Jahre, bis die Anwendung erstmals auch am menschlichen Herzen erfolgte – durch Bottomley 1985⁶.

^{31}P -Spektren liefern Aussagen zu⁷:

- Metabolitenkonzentrationen
- intra-, eventuell auch extrazellulären pH-Werten
- der Konzentration freier Magnesiumionen
- intra- und extrazellulärem Volumen
- *turnover-Raten (magnetization transfer)*

In einem normalen ^{31}P – Spektrum des menschlichen Herzens kann man folgende Metabolite darstellen:

Tabelle 2-2

Metabolit	Lokalisation im Spektrum – Norm-Position ^b (ppm)
PME ^{a, 9}	6,9 - 7,6
2,3 DPG	5,4/6,3
P _i	3,7
PDE ^{b, 10}	2,5
PCr	0
γ- ATP	-2,7
α- ATP	-7,8
β- ATP	-16,3

^a Der Peak wird von einer heterogenen Gruppe von Phosphomonoestern gebildet, die im einzelnen nur selten auflösbar sind. Es handelt sich vorwiegend um Glc-6-P, α-Glycerolphosphat (ev. mit Frc-1-P) und AMP (ev. mit Beitrag von IMP).

^b Hauptphospholipide im Myocardium sind Phosphatidylcholin, -ethanolamin, -inositol, Sphingomyelin, Cardiolipin; bei ihrem Abbau entstehen Diester: Glycerophosphorylcholin und Glycerophosphorylethanolamin → sie bilden den PDE-Peak

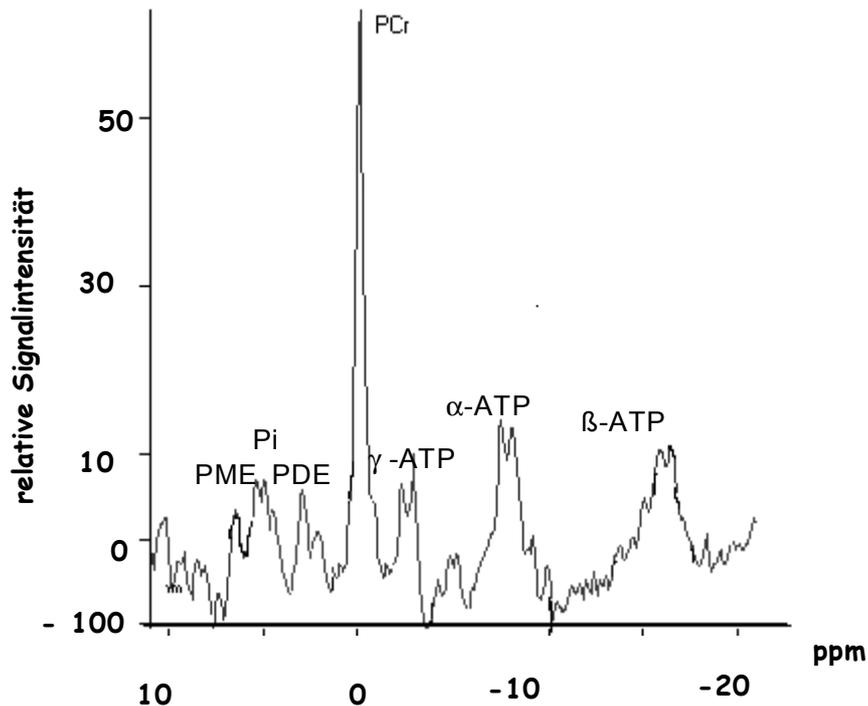


Abbildung 2-7: unbearbeitetes Spektrum einer gesunden Versuchsperson; P_i und PME sind oft nicht gut auflösbar

Leider haben einige phosphorhaltige Metabolite ähnliche Resonanzfrequenzen, so daß Überlagerungen der Peaks auftreten. Dies ist der Fall für γ -ATP, dessen Resonanz mit der β -Resonanz des ADP zusammenfällt, während die α -Resonanz des ADP (und außerdem noch NADP, NAD^+) sich mit α -ATP überlagert. ADP ist aber zum größten Teil an Myofibrillen gebunden, es hat eine sehr kurze T_2 -Zeit und gibt deshalb kein starkes NMR-Signal. Außerdem liegt es nur in geringen Konzentrationen vor, weil es sofort verstoffwechselt wird. Das anorganische Phosphat läßt sich, besonders bei großer Blutkontamination, nur schwer vom DPG trennen. AMP dagegen kommt wegen seiner geringen Konzentration nicht zur Darstellung.

Die Einstrahlfrequenz wurde zwischen PCr - und γ -ATP-Peak gelegt. Für die Berechnungen wurde das γ -ATP verwendet, da der β -ATP-Peak zu weit von der

Einstrahlfrequenz entfernt liegt und somit eine unvollständige Anregung mit Unterschätzung der wahren Peakfläche zu befürchten wäre (systematischer Fehler). Die Kontaminationen durch oben erwähnte andere Metaboliten wurden als vernachlässigbar betrachtet. Da andere Arbeitsgruppen aber häufig das β -ATP verwenden (wegen fehlender Vermischung mit ADP), wurden die damit ermittelten Verhältnisse ebenfalls dargestellt.

Durch paramagnetische Substanzen wie Eisen, Kupfer und Mangan oder Austauschprozesse, die mit einer Rate ähnlich der Larmorfrequenz ablaufen und die untersuchten Kerne mitbetreffen, kann eine Linienverbreiterung entstehen. Das Gleiche geschieht bei Heterogenität des untersuchten Gewebes.¹¹ Dies führt zu einer Peakverbreiterung, so daß das Integral unter der Kurve vergrößert wird und nicht mehr die Konzentration der untersuchten Metaboliten wiedergibt.

2.2.4 Das Signal-Rausch-Verhältnis

Ein wichtiger Parameter für die Güte eines MR-Spektrums ist das Signal-Rausch-Verhältnis S/R (englisch signal to noise ratio, SNR). Das dem Signal überlagerte Rauschen entsteht durch die ungeordnete thermische Bewegung der Moleküle und ist daher nicht zu vermeiden. Da die Signalkurve des FID exponentiell ist, findet sich an ihrem Anfang viel Signal im Verhältnis zum Rauschen, am Ende dagegen fast nur noch Rauschen. Deshalb wird der FID mit einer Funktion multipliziert, die den Anfang der Kurve überbewertet (Exponentialmultiplikation), so daß der Einfluß des Rauschens reduziert wird, allerdings resultiert eine Linienverbreiterung, d.h. eine schlechtere Auflösung.

Das SNR kann man folgendermaßen ermitteln:²⁷

$$\frac{S}{R} = \frac{H_S}{H_R} \times 2,5 \quad (8)$$

mit S=Signal, R=Rauschen, H_S =Höhe Signal, H_R =Höhe Rauschen

Das Signal-Rausch-Verhältnis hängt ab von:¹²

- der Konzentration der Phosphoratome im Meßvolumen
- der Größe des Meßvolumens
- dem Grad der partiellen Sättigung (das SNR erreicht ein Maximum für 1,2-1,3xT₂^{*}, eine weitere Reduzierung von Repetitions- und Acquisitionszeit führt zu niedrigerer Sensitivität)¹³
- der Anzahl der gemittelten Einzelmessungen (S/R ~ √n)
- dem Abstand der Oberflächenspule vom untersuchten Gewebe
- der Homogenität des Magnetfeldes
- Bewegungsartefakten.

Man wird bestrebt sein, durch Beeinflussung dieser Faktoren das SNR zu verbessern.

Mit einer Verdopplung der Untersuchungszeit kann man das S/R um den Faktor √2 erhöhen. Bei halber Größe des Volumens und halber Konzentration der untersuchten Metabolite im Meßvolumen muß die Untersuchungszeit versechzehnfacht werden, um ein gleichwertiges S/R zu erhalten.

Um die Auflösung zu verbessern, werden mehrere FIDs gemittelt. Das durch thermische Bewegung der Moleküle verursachte spektrale Rauschen wird immer anders verteilt sein und sich so gegenseitig aufheben, während die Resonanz immer an der gleichen Stelle erfolgt. Dabei erfolgt eine Signalverstärkung.

2.2.5 Die Kern-Overhauser-Verstärkung¹⁴

Der nuclear Overhauser effect (nOe) tritt in dipolar gekoppelten Spinsystemen (z.B. H-P) auf. Er kann zu einer Signalverstärkung wie auch –abschwächung führen. Um eine Verstärkung zu erreichen, muß eines der beiden Systeme durch HF-Einstrahlung gesättigt werden. Im MR sind nur die Einquantenübergänge (siehe Abbildung 2-8) sichtbar. Durch Einstrahlung eines HF-Pulses auf der ¹H -Frequenz werden die Niveaus A und C sowie B und D jeweils gleich besetzt. Zur Wiederherstellung des thermischen Gleichgewichts

finden Null- und Zweiquantenübergänge statt. In unserem Fall werden die oberen Niveaus des ^{31}P -Systems, über $A \rightarrow D$ und $C \rightarrow B$ geleert, wobei $A \rightarrow D$ besonders effektiv ist. Bei einer nun folgenden Anregung des ^{31}P -Systems liegen mehr ^{31}P -Kerne auf den unteren Energieniveaus vor, folglich finden mehr Übergänge $B \rightarrow A$ und $D \rightarrow C$ statt. Dies wird als Signalverstärkung sichtbar.

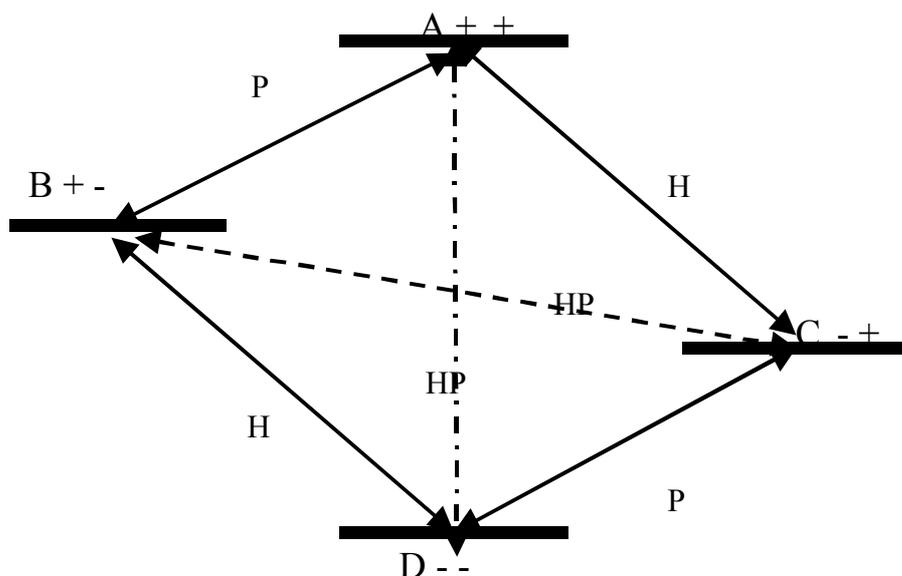


Abbildung 2-8: Schematische Darstellung der Energieniveaus im gekoppelten ^1H - ^{31}P -System. Durchgezogene Linien bezeichnen Einquantenübergänge, die gestrichelte Linie den Null- und die Strichpunktlinie den Zweiquantenübergang. (modifiziert nach Löffler 1998¹⁴)

Der theoretisch erreichbare Signalgewinn für das ^1H - ^{31}P -System beträgt 124% ($\eta = \gamma_{\text{H}} / 2\gamma_{\text{P}}$). Es besteht ein umgekehrt exponentieller Zusammenhang mit der Repetitionszeit.¹⁵ Der (niedrigere) in der Praxis erreichte Wert hängt ab von dem untersuchten Molekül und seiner chemischen Umgebung sowie der Stärke des angelegten Magnetfeldes. Dabei sind die Verstärkungsfaktoren von PCr und γ -ATP ungefähr gleich, während der von β -ATP kleiner ist. Eine Verwendung von β -ATP würde also weitere Korrekturen erfordern oder zu einer Verzerrung des PCr/ATP führen, was für PCr/ γ -ATP nicht der Fall ist.¹⁶ Zur Zeit kann der nOE noch nicht räumlich aufgelöst bestimmt werden. Bei der

Verwendung eines Standard-Wertes für die Korrektur unabhängig vom Abstand zur Spule kommt es somit zu einem systematischen Fehler.²⁵ Zu den von unserer Arbeitsgruppe verwendeten Verstärkungsfaktoren siehe Abschnitt 3.8.

2.2.6 Lokalisationsverfahren²⁰

Da die in der Spektroskopie gemessenen Elemente im Gewebe nur in geringer Konzentration vorliegen, ist es wichtig, das betrachtete Volumen auf einen möglichst kleinen Bereich zu beschränken, um Resonanzen aus anderen Geweben möglichst zu vermeiden (Verringerung der Kontamination, Erhöhung des SNR). Normalerweise wird die ¹H-Bildgebung benutzt, um das interessierende Gebiet (VOI, Voxel) herauszufinden. Die einfachste Methode, ein MR-Signal auf ein kleines Gebiet zu beschränken, ist das Verfahren mit einer

Oberflächenspule

Es wird als Empfängerspule eine Oberflächenspule mit räumlich limitierter Empfindlichkeit verwendet, die nahe an das Objekt gebracht werden muß. Das erfaßte Volumen hängt von ihrem räumlich variierenden \vec{B}_1 - Feld ab, es reicht ca. einen Radius vom Zentrum einer runden Spule aus. Form und Größe des erfaßten Volumens können durch Veränderung der T_R/T_1 sowie des Flipwinkels verändert werden.¹¹ Was hier bewußt genutzt wird, ist unter anderen Gesichtspunkten ein Nachteil: Die Beurteilung von Hinterwandinfarkten scheitert genau an dieser Eigenschaft der Spulen. Bei tiefer gelegenen Organen sind also Lokalisation und S/R schlecht.

Eine Verbesserung der räumlichen Lokalisation erhält man durch die Kombination mit

topical MR

Ein statischer Feldgradient reduziert die homogene Region des Feldes auf ein kleines Gebiet.

Diese Techniken erlauben noch keine gute Abgrenzung des VOI. Es ist hier auch nicht möglich, das VOI zu verändern, ohne Spulen oder Probe zu bewegen.

Die Sensitivität kann erhöht und das Positionierungsproblem vermindert werden, wenn man sogenannte „phased array“-Spulen verwendet, die mehrere Einzelspulen zusammenfassen.

Eine Verbesserung brachten Verfahren, mit denen sich eine Schicht in definierter Entfernung von der Oberflächenspule selektiv anregen läßt.

„Tiefe“ RF-Pulse benutzen eine Phasenänderung (180° -Puls mit phase cycling), um das Signal von ober- und unterhalb der interessierenden Schicht auszuschalten. Das Verfahren kann verbessert werden, indem man für Anregung und Empfang zwei getrennte Spulen verwendet, die leicht verschoben angeordnet werden. Der Bereich, indem sich ihre Empfindlichkeitsbereiche überlappen, bestimmt das Volumen. Leider ist es damit relativ schwer, Position und Dicke der gewählten Schicht zu kontrollieren.

rotating frame-NMR

Diese Methode nutzt aus, daß der Radiofrequenz-Anregungspuls, der von einer Oberflächenspule produziert wird, nicht einheitlich ist. Man erhöht bei jeder Anregung die Amplitude des HF-Pulses. Die Spektren werden räumlich kodiert in verschiedene Sektoren parallel zu einer separaten Empfängerspule. Das hat den Nachteil, daß Abweichungen im Transmitterfeld Schwankungen in der räumlichen Auflösung erzeugen. Man erhält nicht die maximale Signalausbeute, da nicht immer mit dem optimalen Pulswinkel gearbeitet werden kann.

Eine andere Methode der Schichtwahl bieten gepulste Gradienten.

DRESS (depth-resolved surface coil spectroscopy)

Durch gepulste Gradienten während des RF-Pulses regt dieser selektiv je eine Schicht parallel zur Oberfläche der Spule an. Position und Dicke der gewählten Schicht sind leicht veränderbar. Für eine dreidimensionale Ortung muß man drei orthogonale Schichten von Spins anregen, ihr Schnittpunkt bestimmt das Voxel. Die Güte der Lokalisation hängt jedoch von der Tiefe der Schicht ab. Die Spektren sind T_2 -gewichtet und erfordern eine Phasen- und Basislinienkorrektur.

Die Verfahren mit selektiver Anregung kann man in solche mit Einzel – Anregung und in Subtraktionsverfahren unterteilen. Zu den letzteren gehört

□ ISIS (image-selected in vivo spectroscopy)

Die Lokalisation findet hier durch das Anlegen selektiver Inversionspulse statt, die mit den Gradienten angelegt werden. Es sind mehrere Anregungen erforderlich, da alle acht Kombinationen der Pulse (für alle Raumrichtungen) verwendet werden müssen. Zur Unterdrückung von Signal außerhalb des VOI wird die Phase verändert. Das hat den Nachteil schlechter Subtraktion, wenn das VOI sehr viel kleiner ist als das von der Spule detektierte Gesamtvolumen, auch kann die Empfangsspule nicht optimal an das VOI angepaßt werden, da nach jeder Anregung Signal von der ganzen Probe aufgenommen wird. Da das selektierte Volumen ein Quader ist, der nicht genau mit den anatomischen Herzgrenzen übereinstimmt, tritt der partial volume effect auf, d.h. das Signal aus dem Myokard ist kontaminiert. Ein Vorteil gegenüber Verfahren wie STEAM ist, daß die Magnetisierung nicht für längere Zeit in der transversalen Ebene verbleibt, somit ist das Verfahren für die Spektroskopie mit kurzen T_2 – Zeiten anwendbar. Phasenfehler treten nicht auf, jedoch nimmt die Empfindlichkeit bei höherer Tiefe und ungenauen RF-Pulsen stark ab.

□ Verfahren mit Einzelanregung (z.B. STEAM)

Es werden mehrere RF-Pulse so kombiniert, daß nur im VOI eine kohärente Quermagnetisierung während der Datenaufnahme herrscht. Unerwünschte Magnetisierungen werden entweder dephasiert oder in Richtung der Längsachse angeordnet. Das erlaubt die Optimierung des Empfangs aus dem VOI, und auch das Shimmen (Abstimmen) kann mit einer Anregung direkt im VOI gemacht werden. Position und Größe des VOI können leicht durch Änderung der Anregungsfrequenz oder –phase und die Veränderung der Gradientenpulsstärke beeinflusst werden. Bildgebung zur Voxelkontrolle kann leicht in die Sequenz eingebaut werden. Nachteile sind die Empfindlichkeit für Inhomogenitäten des RF-Pulses, beträchtliche T_2 -Relaxation und *Eddy-*

Ströme^a, die durch die gepulsten Gradienten induziert werden und das Signal reduzieren.

Eine anderer Ansatz zur Ortskodierung spektroskopischer Information benutzt die Verbindung von durch Bildgebung gewonnenen Ortsdaten mit der chemischen Verschiebung.

□ 3D-CSI (chemical shift imaging)

Es werden drei Phasengradienten (lineares Anwachsen der Phase des Signals entlang des Gradienten) für die Kodierung in den drei Raumrichtungen angelegt. Die Aufnahme kann entweder so erfolgen, daß sich die Voxelkanten an den Hauptachsen des Magneten orientieren, oder aber entlang der anatomischen Achse des Herzens. Diese doppelt oblique Darstellung ist etwas komplizierter auszuführen, die Übereinstimmung des Voxels mit dem Herzen ist jedoch besser. Dennoch findet auch hier eine Kontamination durch angrenzende Strukturen statt. Der Signalbeitrag von außerhalb des Zielvolumens beträgt etwa 34 %.^{14, S. 39}

Nachteil ist, daß sehr viel Zeit für die Datenacquisition benötigt wird, denn man muß schon für eine niedrige räumliche Auflösung von 16x16 Pixeln die entsprechende Anzahl von Wiederholungen, d.h. 256, durchführen, für die gleiche Auflösung in dreidimensionaler Darstellung 4096. Vorteilhaft ist die Möglichkeit, nachträglich beliebige Voxel im Herzen zu legen, da zunächst der ganze Bereich aufgenommen wird. Durch eine Aufteilung in Segmente, z.B. Septum-Vorderwand, kann ein Vergleich von Werten aus infarzierten und gesunden Gebieten erfolgen. Falls gewünscht, können auch PCr-Farbbilder nachträglich rekonstruiert werden, indem man aus dem Peakintegral die Metabolitenkonzentration bestimmt und diese in Farben oder Helligkeitsstufen umsetzt (sogenannte „metabolite maps“).

2.3 Die Kreatinkinase-reaktion

^a induzierte Wirbelströme, die zu Energieverlusten führen

Der Stoffwechsel der wichtigsten hier untersuchten Verbindungen, PCr und ATP, wird wesentlich mitbestimmt durch das Enzym Kreatinkinase. Von diesem gibt es die Isoformen CK-M, CK-MB und CK-BB (M für muscle, B für brain nach dem Ort des Auftretens) sowie CK-Mi. Die ersten drei liegen im Cytosol vor, es sind Dimere. Die CK-Mi befindet sich im Mitochondrium an der Außenseite der inneren Membran. Von ihr gibt es wiederum die Unterformen Mi_a (ubiquitär) und Mi_b (quergestreifte Muskulatur), es handelt sich um würfelförmige Oktamere. Die Konzentration des Enzymes ist hoch in Organen, die kein Kreatin bilden können (Skelettmuskel, Herz, Gehirn), dagegen niedrig in den Organen, in denen Kreatin entsteht. Kreatin wird (zusätzlich zur Aufnahme aus der Nahrung, v.a. Fleisch) in Niere und Leber gebildet und ans Blut abgegeben, von wo es gegen einen hohen Konzentrationsgradienten von den Organen aktiv aufgenommen wird. Das mitochondriale Enzym kann aus Kreatin unter Verbrauch von ATP Phosphokreatin bilden, das durch einen zentralen Tunnel freigesetzt werden kann. Es dient als Energiespeicher anstelle des direkt für die Muskelkontraktion benötigten ATPs, da ATP und seine Metaboliten ADP, AMP und P_i an der Regulation zahlreicher Stoffwechselprozesse beteiligt sind und außerdem die Diffusionskapazität des ATP/ADP-Systems im Gegensatz zu PCr/Cr nicht für den Hochleistungsstoffwechsel der Zelle reichen würde¹⁷. Die cytosolischen Formen können dagegen in der umgekehrten Reaktion ATP an Stellen hohen Verbrauchs regenerieren. Sie sind gekoppelt mit ATPasen, z.B. der Actomyosin-ATPase, der Ca^{2+} -ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums und der Na^+/K^+ -ATPase der Plasmamembran, die ATP in ADP und P_i spalten, wobei die Bindungsenergie des anorganischen Phosphats frei wird.¹⁸

Die Reaktion ist in Abbildung 2-9¹⁸ dargestellt.

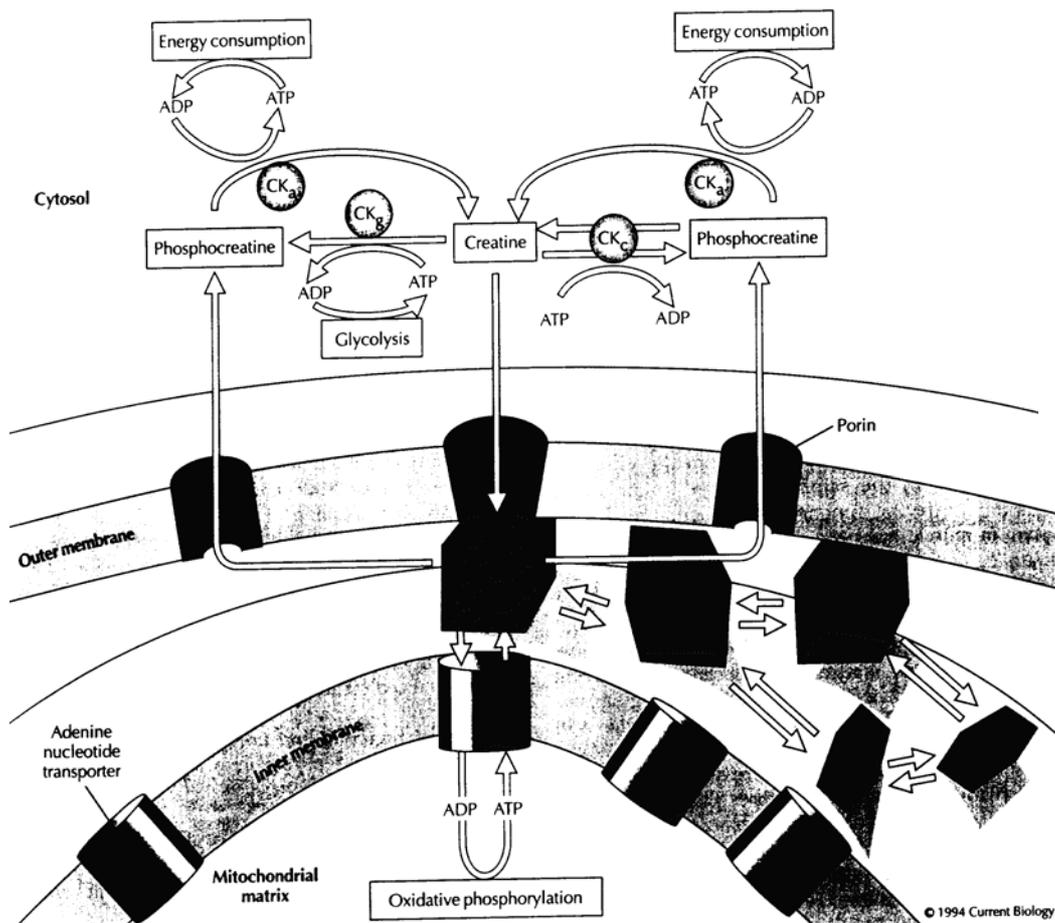


Abbildung 2-9: Die Kopplung der Kreatinkinase-reaktion an Glykolyse und oxidative Phosphorylierung (nach Wallimann ¹⁸)

Das System hat folgende Funktionen (nach Wallimann ¹⁸):

- **Energietransport:** Verbindung der Orte der Energieproduktion (Glykolyse und oxidative Phosphorylierung) mit denen des Energieverbrauches (Myofibrillen und Ionenpumpen)
- **temporärer Energiepuffer,** der ATP auch bei Arbeitsbelastung oder milder Ischämie konstant hält (auf Kosten des PCr) - die Konzentration beträgt ~30 nmol/mg Gesamtprotein oder 11 mmol/l im Zytosol. PCr- und Kreatinkonzentration ändern sich dagegen mit Alter, Substratangebot und Belastung¹⁹ (hierzu gibt es in der Literatur widersprüchliche Aussagen)
- **Puffer für H⁺,** die bei der ATP-Hydrolyse entstehen und zur zellulären Azidose führen würden (die CK-Reaktion ist stark pH-abhängig)

- Regulatorrolle für ATP/ADP, die Effizienz des Energiestoffwechsels wird erhöht, indem die für die ATP-Synthese nötige Energie minimiert wird

- P_i reguliert Glycogenolyse und Glycolyse, wenn kein PCr hydrolysiert wird

Im Herzen stammen 40-60% des ATP aus der β -Oxidation von Fettsäuren und 20-40% aus der Glycolyse. Dies ist effektiv, da ein Molekül Palmitat 129 Moleküle ATP liefert, ein Molekül Glukose nur 38.²⁰ Bei Ischämie wird jedoch die β -Oxidation durch Laktat und H^+ inhibiert, und der Energieverbrauch muß nun über anaerobe Glykolyse gedeckt werden. Diese kann aber nur 10-30 % des Energiebedarfs zur Verfügung stellen, was zum Erhalt der Zellvitalität, aber nicht für die Kontraktionsfunktion reicht. Die Reserve an hochenergetischen Phosphaten (HEP, d.h. PCr und ATP) fällt, während P_i ansteigt. Dabei wird zuerst das PCr verbraucht, während ATP noch konstant bleibt, d.h. das Verhältnis PCr/ATP sinkt ab. Dies wurde nicht nur für Ischämie, sondern auch bei anderen Arten von „Streß“, nämlich auch in Abhängigkeit von steigender Herzfrequenz und linksventrikulärem Druck gezeigt.²¹ Die Geschwindigkeit der Kreatinkinase-reaktion liegt sowohl beim Gesunden (11 mal) als auch noch bei Ischämie (5 mal) höher als die Geschwindigkeit der ATP-Synthese, so daß sie nicht limitierend für die Kontraktilität in Ruhe ist.²²

Die Kreatinkinase liegt im Herzen zu 90 % in der Form CK-MM, zu 10 % in der Form Mi-CK vor, der Anteil des B-haltigen Enzymes liegt unter 2%. Bei Hypertrophie steigt der Anteil des B-haltigen Enzymes an, da es eine höhere Affinität zu ADP hat und so ATP aus PCr effektiver gewonnen werden kann. So fand Ingwall bei Patienten mit Aortenklappenstenose einen Anteil der B-Isoformen von 15 %, während CK-MM abfiel¹⁹. Ähnliches zeigte eine weitere Studie dieser Autorin, wobei außerdem ein Abfall der Mi-CK um 66% bei hypertrophierten, insuffizienten Rattenherzen festgestellt werden konnte. Somit kann die Erhöhung der B-Formen als Marker für eine Hypertrophie, die Verminderung der MM- und Mi-CK als ein Marker für Herzinsuffizienz angesehen werden.²³

3 Patientenkollektive und Methoden

Zuerst werden die beiden Patientenkollektive der AKE- und der FAST-Studie beschrieben, wobei auf Ein- und Ausschlusskriterien der Studien eingegangen wird.

Anschließend werden die Hardware, d.h. Kernspintomograph und Spulen, sowie die Software, d.h. verwendete Sequenzen und Auswertungsprogramme vorgestellt. Hierbei werden auch mögliche Fehlerquellen bei der Auswertung benannt und die verwendeten Korrekturfaktoren vorgestellt.

3.1 Allgemeines, Patientenkollektive

3.1.1 Allgemeines zur Untersuchung

Die Patienten wurden vor der Untersuchung sorgfältig bezüglich eventuell bestehender Kontraindikationen für eine MR-Untersuchung befragt (Herzschrittmacher, Metallimplantate oder –splitter im Körper). Sie wurden mittels eines Informationsbogens und durch den Arzt aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Untersuchung. Die Durchführung der Studien wurde durch die Ethikkommission der Universität Würzburg gebilligt. Die Patienten wurden in Bauchlage positioniert, um Bewegungsartefakte so gering wie möglich zu halten und das Herz möglichst nahe an die Spule zu bringen. Letzteres konnte noch durch eine leichte Linksdrehung des Körpers bei Lagerung des rechten Armes unter den Kopf und des linken Armes an die Körperseite unterstützt werden, was aber nicht von allen Patienten toleriert wurde. Anschließend wurden drei EKG-Elektroden auf dem Rücken des Patienten befestigt und ihre Kabel so gelegt und mit Heftpflaster fixiert, daß sie möglichst parallel waren. Die Messungen fanden EKG-getriggert am Ende der Systole statt, da dann die Wanddicke im untersuchten Volumen durch die Muskelanspannung groß, das Blutvolumen im Ventrikel dagegen klein ist. Bei der Untersuchung war immer ein Arzt anwesend. Die Gesamtdauer der Untersuchung betrug ca. eine Stunde.

3.1.2 Das FAST- Kollektiv (Patienten nach akutem Myokardinfarkt)

Die Bezeichnung FAST ist ein Akronym für „Fatty acid scintigraphy, magnetic resonance spectroscopy and tomography for the detection of myocardial viability“, eine Studie an der Universität Würzburg, an der verschiedene Arbeitsgruppen beteiligt waren. Ziel war die Etablierung der MRS als neues experimentelles Verfahren zur Beurteilung der Myokardvitalität nach Infarkt im Vergleich mit anderen Verfahren.

Einschlusskriterien für die Studie waren :

- ✓ Patient erlitt Myokardinfarkt vor mindestens 3 Wochen (für die Spektroskopie kamen davon nur die Patienten mit Vorderwandinfarkt in Frage, da die Empfindlichkeit der Spulen für die Beurteilung der häufigeren Hinterwandinfarkte zu eingeschränkt ist, siehe oben)
- ✓ Nachweis von signifikanten Koronarstenosen und regionalen Akinesien bei der Koronarangiographie
- ✓ nur die Patienten, die bei der Kontrolluntersuchung 3 Monate nach Revaskularisierung noch Wandbewegungsstörungen hatten, wurden nochmals mit MRI und auch ³¹P-Spektroskopie untersucht

Ausschlusskriterien waren:

- ✓ frischer Myokardinfarkt
- ✓ schwerste Herzinsuffizienz (NYHA IV)
- ✓ instabile Angina pectoris
- ✓ schwere ventrikuläre Rhythmusstörungen
- ✓ Schrittmacher, ICD, Metallimplantate, Gefäßclips
- ✓ Klaustrophobie

Die Untersuchung erfolgte ca. einen Monat nach dem Infarkt sowie nach ein halbes Jahr nach der PTCA/Bypassoperation zur Kontrolle.

3.1.3 Das AKE-Kollektiv (Patienten mit Aortenklappenvitium)

In die AKE-(Aortenklappenersatz) Studie aufgenommen wurden Patienten mit Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz und kombinierten

Aortenklappeninvitien (letzteres erschwert die Auswertung). Ziel war die Beurteilung metabolischer Veränderungen bei Herzklappenfehlern und deren möglicher Beeinflussung durch eine Klappenersatz-Operation mittels der MRS.

Aortenklappenfehler werden folgendermaßen eingeteilt:

Tabelle 3-1: Einteilung des Schweregrades der Aortenklappenstenose²⁴

Schweregrad	systolischer Druckgradient in mmHg^a	Klappenöffnungsfläche in cm²
I	< 40	> 1,5
II	40-80	0,8 – 1,5
III	81-120	0,4 – 0,8
IV	> 120	< 0,4

Hier wurden nur Patienten mit einem Druckgradienten von mindestens 60 mmHg und einer Öffnungsfläche von < 0,7 cm² aufgenommen.

Tabelle 3-2: Einteilung des Schweregrades der Aortenklappeninsuffizienz^b

Schweregrad	Regurgitationsfraktion in % des Schlagvolumens
I	< 15
II	15 – 30
III	30 – 50
IV	> 50

^a Der Druckgradient ist abhängig von Herzzeitvolumen, dieses muß daher bei Vergleichen berücksichtigt werden.

^b nach Herold¹⁸ 1997, S. 133

Ausgeschlossen waren Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz (NYHA IV) und mit einer Grad I überschreitenden Mitralklappeninsuffizienz^a sowie mit koronarer Herzkrankheit. Diese wurde vorher über eine Koronarangiographie ausgeschlossen. Mittels Links- und Rechtsherzkatheter wurden der Peak-to-Peak-Gradient über der Aortenklappe und die Klappenfläche bestimmt. Außerdem wurde eine Echokardiografie durchgeführt. Die MR-Untersuchung erfolgte vor der Operation, sowie ein Vierteljahr und ein Jahr danach jeweils mit MRI und MRS.

3.2 Der Kernspintomograph

Für die Messungen wurde ein Magnetom Vision-Gerät der Firma Siemens, Erlangen mit einem statischen Magnetfeld der Stärke 1,5 Tesla verwendet. Zum Vergleich: Ein einfacher Permanentmagnet in Kompaß oder Fahrraddynamo hat eine magnetische Flußdichte von ca. 10 mT, das Erdmagnetfeld ca. 40 μT .² Das System ist mit aktiv geschirmten Gradienten ausgestattet, die sich in 600 μs von Null auf die maximale Gradientenstärke von 25 mT/m schalten lassen. Durch die Abschirmung wird die Induktion von Wirbelströmen vermindert, die die Datenaufnahme beeinträchtigen würden. Es können Frequenzen zwischen 16 und 84 MHz in beliebiger Phasenlage auf 1 Hz und 1° genau erzeugt werden.¹⁴

Die Oberflächenspule (Herz/Leber ³¹P / ¹H) bestand aus einer quadratischen Anregungsspule mit einer Kantenlänge von 27 cm und einer Empfangsspule, die aus einer wie eine Acht geformten und einer runden Spule mit 12 cm Durchmesser zusammengesetzt war (Empfindlichkeitsverhältnis 0,52: 0,48).

^a Bei gleichzeitigem Vorliegen von Aorten- und Mitralvitium könnte man nicht mehr unterscheiden, inwieweit die linksventrikuläre Hypertrophie und die dadurch bedingte Veränderung des Energiestoffwechsels durch das Aortenklappenvitium bedingt ist. Somit wäre auch der Versuch, mittels MRS einen Interventionszeitpunkt abzuleiten, von vornherein zum

Die Spule ist zur Erhöhung des Patientenkomforts in ein Kissen aus Polyurethanschaum eingebaut. Die Spule wurde nicht direkt unter dem Zentrum des Magneten angebracht sondern 8 cm nach links verschoben, um eine bessere Lagerung des Herzens über dem Spulenzentrum zu ermöglichen. Unter der Spule wurde ein Fläschchen mit 20 ml 3,4 M Phenylphosphorsäure unter Zusatz von Chromiumacetatlösung als externer Standard befestigt. Die chemische Verschiebung der Referenz betrug 20 ppm, so daß keine Interferenz mit den zu messenden Metaboliten zu befürchten war.

3.3 Datenacquisition

3.3.1 2D –Turbo-FLASH

Der Sequenz wurde ein *dark blood preparation*- Puls vorausgeschickt. Die Sequenz wird charakterisiert durch folgende Parameter: FOV 400 mm², 128 x 256 Datenpunkte, vier Mittelungen, T_E=4,8 ms, TR=100 ms. Es wurden 30 aufeinanderfolgende acht Millimeter dicke Schichten über den gesamten Empfindlichkeitsbereich der Spule untersucht bei 2 mm Abstand zwischen den Schichten, Flipwinkel 30°. Für die dreidimensionale Darstellung wurden der Kurzachsenschnitt und zwei dazu senkrecht stehende Ebenen aufgenommen. Die Aufnahmen wurden EKG-gesteuert immer am Ende der Systole gemacht. Zur Verbesserung der Bildgebung wurde das Magnetfeld mittels Zusatzspulen homogenisiert. Dafür wurde der automatische MAP-Shim verwendet, um die Linienbreite des Wasserpeaks unter 40 Hz zu bringen. Die Feinabstimmung erfolgte manuell. Anschließend wurde die Empfängerspule auf ³¹P umgestellt. Anschließend wurde zur Flipwinkeleichung ein Puls mit der Resonanzfrequenz der Referenzprobe gesendet und der FID aufgenommen, wobei die Spannung schrittweise erhöht wurde. Die zum Umschlagen des erhaltenen Peaks von

Scheitern verurteilt, da Verlauf und Prognose sich bei den verschiedenen Herzklappenfehlern unterscheiden.

Positiv nach Negativ (Nulldurchgang) gehörige Sendespannung war die zum 180°-Puls gehörige.

3.3.2 ³¹P 3D-CSI

Die Datenaufnahme erfolgte in doppelt angulierter (obliquer) Technik.

Die Sequenz erfaßt 512 Datenpunkte (16 x 16 x 8 – Matrix). Das FOV war 400 x 400 x 320 mm.

Die Triggerung erfolgte auf jeden Herzschlag. Dies ergab eine Meßdauer von ca. 20-40 Minuten. Die Stärke des HF-Pulses wurde so gewählt, daß sich ein Flipwinkel von 160-170° am Ort des Referenzphantoms ergab. Die einzelnen Phasenkodierschritte in den 3 Raumrichtungen erfolgen unabhängig voneinander. Nach der Phasenkodierung wird der Analog-Digital-Konverter auf Empfang geschaltet und der FID aufgenommen. Das Schema wird nach der Repetitionszeit T_R wiederholt. Anschließend erfolgte die Auswertung mit den nachfolgenden Verfahren.

3.4 LUISE

Das Meßvolumen (volume of interest, Voxel) hatte eine Größe von 25 cm³. Es wurde manuell so in Septum bzw. Vorderwand gelegt, daß ein möglichst großer Abstand zu der viel PCr enthaltenden Thoraxwand bestand und möglichst wenig Blut aus den Ventrikeln (Blut enthält viel 2,3 DPG sowie PDE und ATP, jedoch kein PCr) enthalten war.

In der räumlichen Dimension wurde kein Filter verwendet. In der Zeitdomäne erfolgte eine Basislinienkorrektur, wofür die letzten 20% des FIDs genutzt wurden. Es wurde ein zero-filling auf 1024 Datenpunkte und die Überlagerung mit einem Exponentialfilter mit einer Zeitkonstanten von 50 ms durchgeführt. Anschließend erfolgte die automatisierte Fouriertransformation (d.h. vier: je eine für die drei Raumrichtungen (Phase) und eine weitere für die Zeit (Frequenz)) .

Es wurde eine manuelle Phasenkorrektur für konstante und lineare Phase vorgenommen. Falls nötig, wurde der PCr-Peak auf 0 ppm rejustiert. Anschließend erfolgte eine Basislinienkorrektur über polygonale Subtraktion. Das Anfitten der Peaks erfolgt bei diesem Programm semiautomatisch, d.h. das Programm erkennt die Peaks in einem „auto-fit“-Schritt, die Feinanpassung muß jedoch manuell erfolgen, d.h. für jeden Peak wurden Amplitude und Linienbreite möglichst genau dem graphischen Bild angepaßt. Dabei war eine 80%-Gauss, 20% Lorenz –Anpassung voreingestellt. Entsprechend dem Spektrum nicht der physikalischen Theorie, z.B. bei Abweichung der Peakposition von den bekannten Werten oder unterschiedlicher Amplitude der beiden Peaks eines Doublets, so wurde eine möglichst gute Näherung versucht. Deren Güte hängt hier sehr vom Augenmaß bzw. der Erfahrung des Auswertenden ab und führt auch bei Auswertung durch die gleiche Person zu einer gewissen Variabilität (siehe 3.8).

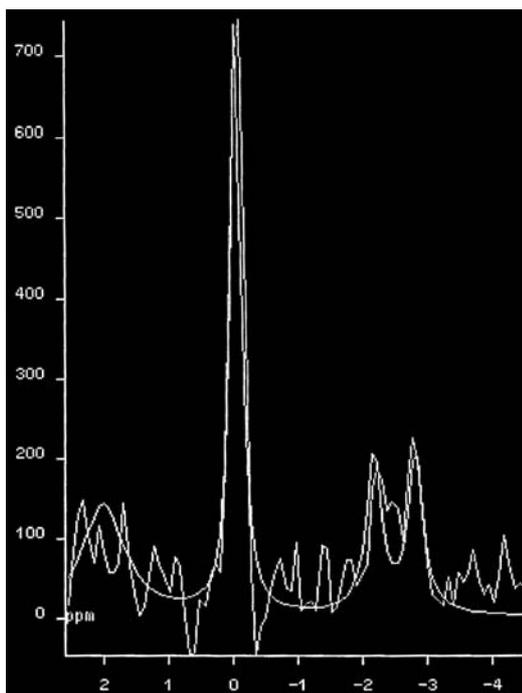


Abbildung 3-1: Durchführung eines Fits mit LUISE. Am γ -ATP-Peak und an dem noch mit abgebildeten PDE sieht man, wie ungenau die Anfittung oft nur möglich war.

Pro Patient waren hier zwischen einer halben Stunde (1 Voxel, gutes Spektrum) und anderthalb Stunden (2 Voxel in Septum und Vorderwand, schwierig zu fittendes Spektrum) zu veranschlagen.

3.5 AMARES

Das Legen des Voxels erfolgt wie unter 3.4 beschrieben. Anschließend wurde die AMARES – Software verwendet. Diese liefert eine automatische Signalverarbeitung durch Modellfunktionsanalyse in der Zeitdomäne unter Verwendung von Vorwissen (prior knowledge). Die ATP-Peaks wurden als Multiplets gefittet. Voreingestellt wurden eine J-Kopplung von 16 Hz, die gleiche Linienbreite und 1:1 oder 1:2:1 – Verhältnisse für die ATP – Peaks. Es wurden Beschränkungen für Ortsfrequenzen ($\text{Norm} \pm 1 \text{ ppm}$) und Linienbreiten ($2 \text{ Hz} < x < 50 \text{ Hz}$) vorgegeben. Die Korrektur der konstanten Phase sowie der linearen Phase erfolgten manuell. Dabei mußte die Beginnzeit zwischen 0,8 und 1,2 ms liegen. Anschließend wurden Spitze und halbe Höhe der 11 Peaks markiert. Die dann automatisch erfolgende Fitroutine basiert auf dem Gauss-Newton-Verfahren der kleinsten Abweichungsquadrate für einen exponentiellen Signalabfall. Die Bearbeitung eines Spektrums dauerte mit diesem Verfahren fünf bis zehn Minuten, bei wesentlich geringerer subjektiver Beeinflussung der Auswertung als bei LUISE.

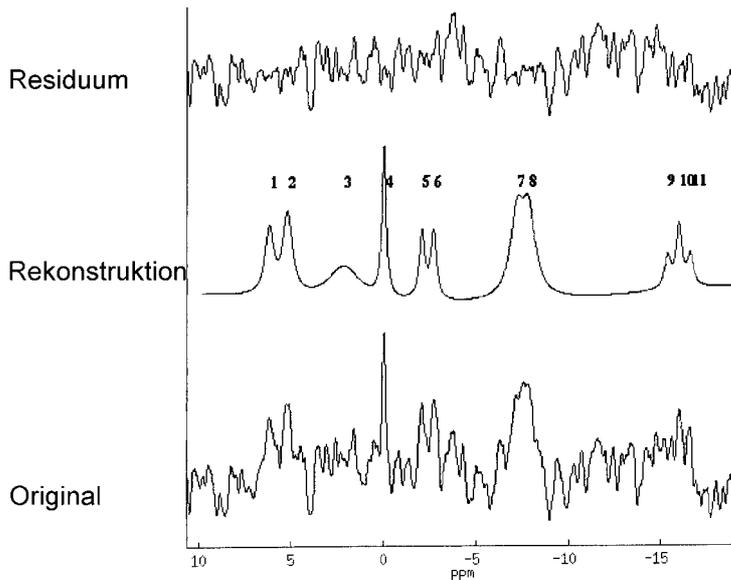


Abbildung 3-2: Ein AMARES-Spektrum, unten das Original, das dem LUISE-Spektrum entspricht, in diesem markiert man die Peaks, die dann automatisch angefittet werden, so daß das mittlere Bild entsteht. Ganz oben sieht man das subtrahierte Rauschen.

3.6 SLOOP^{25,26}

SLOOP heißt zwar „Schaluppe“, in diesem Fall ist aber gemeint :Spatial Localization with Optimal Pointsread Function. Dieses Verfahren wurde am Physikalischen Institut in Zusammenarbeit mit dem Institut für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg entwickelt, um die Absolutquantifizierung von ³¹P- Spektren zu ermöglichen. Es berücksichtigt den Flipwinkel, das Empfindlichkeitsprofil der Spule, Teilvolumeneffekte und *point spread* – Effekte. Unter Verwendung des Vorwissens aus vorher ausgeführten ¹H - Bildgebungsexperimenten können die anatomischen Grenzen der Organe bestimmt werden.

Raumpunkte des gleichen Gewebetyps, die die gleiche Metabolitenkonzentration und die gleiche T₁ haben, können in Kompartimenten zusammengefaßt werden. Ein Signalbeitrag aus den außerhalb des

betrachteten Kompartiments liegenden Bildteilen wird ausgeschaltet. Ein Teilvolumeneffekt tritt somit nicht auf. Ein Vergleich mit anderen Verfahren kann mittels der Kriterien Lokalisation L und Effizienz E_n erfolgen. Die Lokalisation gibt an, wie groß die Wahrscheinlichkeit der Kontamination durch Inhomogenitäten im Zielvolumen ist, d.h. je kleiner der Wert, um so besser. Für SLOOP beträgt $L = 2,0$ (Vergleich mit 3D-CSI: 8,2).^{14, S. 87} Die Effizienz gibt an, wie gut die im Experiment zur Verfügung stehende Magnetisierung genutzt wird (Optimalwert: $E_n=1$ bzw. 100%). Während SLOOP diesen Wert theoretisch erreichen kann, ist bei CSI nie mehr als $E_n=66\%$ erreichbar.^{14,S.41} Wird bei der Messung eine Probe mit bekannter Konzentration als Referenz mitgeführt, erlaubt SLOOP eine Absolutquantifizierung, die im Gegensatz zu anderen Verfahren direkt und nicht über Korrekturfaktoren erreicht wird. Somit hängt der zufällige Fehler bei SLOOP allein vom SNR ab. Eine gleichzeitige Verringerung mehrerer Metabolite kann erfaßt werden, da ihre Konzentrationen einzeln vorliegen anstelle der bei konventionellen Verfahren benutzten Verhältnisse. Eine prinzipielle Einschränkung des Verfahrens ist allerdings, daß wegen des immensen Bedarfs an Rechenzeit keine Optimierung aller Parameter, sondern nur eine Anpassung der Phasenkodierschritte und des Anregungswinkels erfolgen konnte. Als Parameter der Sensitivität wurde in jedem Kompartiment das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis (signal to noise ratio, SNR) bestimmt. Für das Kompartiment mit dem niedrigsten SNR, d.h. dem höchsten Rauschen, wurde eine Minimierung des Rauschens durchgeführt. Für die Lokalisation wurde das höchste L ermittelt und optimiert. Eine gewichtete Summe der beiden Parameter wurde als Qualitätskriterium benutzt²⁶. Außerdem werden auch hier noch sehr große Voxel benötigt, so daß nur globale Aussagen und keine Beurteilung einzelner Herzabschnitte - wie für die Infarktpatienten wünschenswert - möglich sind.

Die Datenverarbeitung erfolgte auf einer SUN-Sparc Station 20. Das Programm wurde in IDL (Interactive Data Language, Research Systems Inc.) geschrieben, ein Kernmodul in C.

Die Protonenbilder der Kurzachse wurden zunächst B₁-korrigiert und dann in 13 Kompartimente unterteilt (Segmentation). Dies erfolgte durch manuelles Nachzeichnen der Konturen von linkem Ventrikelmyokard und –blut, rechtem Ventrikel, Ausflußtrakt, perikardialem Fett, Leber, Lunge, Bauchorganen, Rippen, Brustwand, Armmuskel und –fett, und der Referenz. Ein Beispiel zeigt Abbildung 3-3.

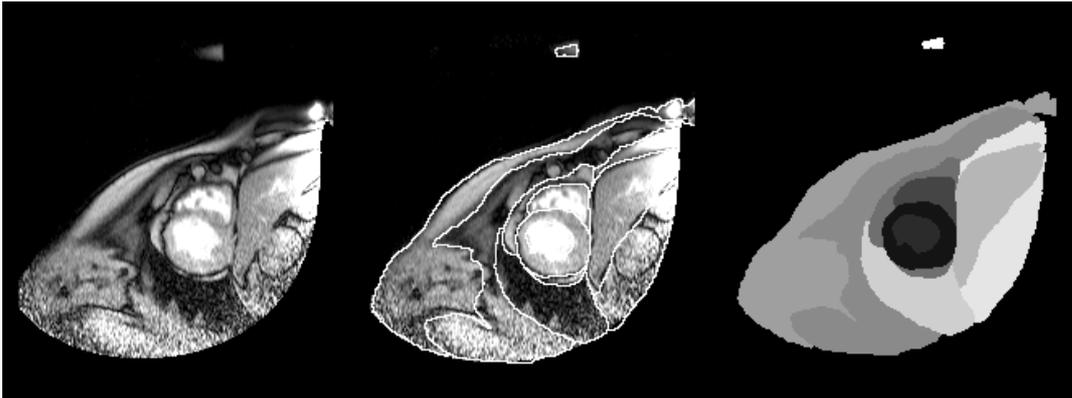


Abbildung 3-3: Einzeichnung der Kompartimente entsprechend den anatomischen Grenzen bei der SLOOP-Auswertung; am oberen Bildrand ist das Fläschchen mit der Referenzlösung sichtbar

Pro Patient waren dafür ca. zwei Stunden zu veranschlagen. Anschließend wurde die AMARES- Software (siehe 3.5) verwendet. Als ATP-Konzentration wurde das Mittel aus den Amplituden von γ - und β - ATP- Peak verwendet, jedoch nicht von α -ATP wegen der Überschneidung mit der NAD-Resonanz. In den so erhaltenen Spektren traten keine DPG-Peaks auf. Dies spricht für gute, blutkontaminationsfreie Signale. Das SNR ist bei SLOOP um etwa den Faktor 1,5 besser als bei CSI, weil das Voxel des SLOOP-Kompartimentes mit 206 cm³ mehr als 6 mal größer ist als bei CSI (31 cm³)¹⁴.

3.7 Sonstige verwendete Software

Diese Arbeit wurde erstellt mit Microsoft Word 7.0, Microsoft Excel 7.0 und Microsoft Powerpoint sowie SPSS 8.0 und 10.0, die Literaturdatenbank wurde in Access für Windows erstellt.

3.8 Fehlerquellen und Beschränkung der Methoden

In der Literatur fiel auf, daß sich nur wenige Arbeiten mit den Fehlern und Grenzen der ^{31}P –Spektroskopie befassen. Meist werden nur empirischen Ergebnisse vorgestellt, oft ohne genaue Erklärung der Methode. Dies erschwert die Vergleichbarkeit von Ergebnissen.

Umfang der Stichproben

Wie in den meisten aus der Literatur bekannten Arbeiten sind auch in die hier vorgestellten Studien nur sehr wenige, nämlich 21 bzw. 50, Patienten eingeschlossen. Das schränkt die Übertragbarkeit auf das Gesamtkollektiv ein. Abhilfe könnten längere Laufzeiten der Studien oder aber die Zusammenarbeit mit anderen Kliniken (multicenter-study) schaffen.

Kontaminationen

Im Idealfall sollten die betrachteten Voxel nur Herzmuskel enthalten. Durch die Größe und Form (Quader) der gelegten Voxel sind Kontaminationen durch die Brustmuskeln oder das Zwerchfell, die einen höheren PCr-Gehalt haben, oder durch die Leber, die einen niedrigeren PCr-Gehalt als das Herz hat, wahrscheinlich. In beiden Fällen wird das PCr/ATP-Verhältnis verfälscht.

Es war nicht zu vermeiden, daß ein Teil des Voxels das Blut in den Ventrikeln miterfaßte. Im Blut ist ATP, PDE und 2,3-DPG, aber kein PCr enthalten, somit wird auch hier das Verhältnis verfälscht. Dem will man mit der „Blutkorrektur“ entgegenwirken.

Ein anderer Ansatz zur Behebung beider Kontaminationen sind anatomisch geformte Voxel, bei denen man sich das Wissen aus der MR-Bildgebung für die Spektroskopie zunutze macht (siehe 3.6 *Das SLOOP-Verfahren*).

Blutkorrektur

Wie bereits erwähnt, enthält Blut 2,3 DPG, PDE und ATP, jedoch kein PCr. Ohne Korrektur würde das zu um so kleineren PCr/ATP führen, je mehr Blut im

Voxel enthalten ist. Als Grundlage wird das 2,3 DPG benutzt, 15 % von dessen Flächenintegral werden vom ATP-Integral abgezogen. Dies ergibt sich aus dem in Venenblut gemessenen Verhältnis für ATP/2,3-DPG, für das in der Literatur Werte von $0,11 \pm 0,02$ bis $0,19 \pm 0,03$ angegeben werden²⁷, obiger Wert stellt den Mittelwert dar. Allerdings muß man dazu sagen, daß sich das 2,3-DPG/ γ -ATP-Verhältnis bei unterschiedlichen Oxygenierungszuständen des Blutes ändert, was nicht berücksichtigt wurde. DPG kann auch (und war hier) durch Pi und PME überlagert. Dies kann zu einer Überschätzung der Blutkontamination führen.

Teilvolumen-Effekte

Der Anteil Herzmuskel/Blut im Voxel war bei jedem Patienten unterschiedlich, bedingt durch unterschiedliche Voxellage und unterschiedliche Dicke der Herzwand. Auch beim gleichen Patienten kann sich die Dicke der Herzwand ändern, z.B. bei Narbenbildung nach einem Infarkt oder bei Hypertrophie des Herzens infolge einer Druckbelastung. Es handelt sich hier um einen zufälligen Fehler. Die mehr oder weniger gute Ausfüllung des Voxels mit Herzmuskel beeinflusst auch das Signal/Rausch-Verhältnis.

Intraindividuelle Auswertungsvariabilität

Um den durch zufällige Schwankungen in der Auswertung entstehenden Fehler abschätzen zu können, wurde das Spektrum einer gesunden Probandin 10 mal im Abstand von einigen Tagen ausgewertet. Für das LUISE-Verfahren ergab sich eine Standardabweichung von $\pm 0,24$, die Untersuchung mit AMARES lieferte für alle Durchgänge exakt den gleichen Wert.

Interindividuelle Auswertungsvariabilität

Die interindividuelle Auswertungsvariabilität sollte natürlich auch möglichst gering sein, um Patientendaten, die von unterschiedlichen Untersuchern am gleichen oder an anderen Instituten erhoben wurden, vergleichen zu können. An unserem Institut betrug die Abweichung etwa 5 %.

- Abhängigkeit der Metabolitkonzentrationen von verschiedenen Faktoren
- Hier wurde nur das System $\text{PCr} + \text{ADP} \xleftarrow{\text{Kreatinkinase}} \text{Cr} + \text{ATP}$ berücksichtigt. ATP kann jedoch auch auf dem Weg der Adenylat-Kinase, über die anaerobe Glykolyse und die aerobe Oxidation von Fettsäuren gebildet werden, so daß eine Beeinflussung dieser Reaktionen auch das hier betrachtete Gleichgewicht verschiebt.¹⁷
- Geschlecht: nach Lamb et al. (1996)²⁸ besteht beim Gesunden keine Abhängigkeit des PCr/ATP- Verhältnisses vom Geschlecht, jedoch ist bei Frauen das S/R schlechter, da bei Frauen der Abstand zwischen Oberflächenspule und Herz größer ist als bei Männern (Mamma) und ihr Herz kleiner ist.
- Alter: Okada et al. (1998)²⁹ stellten eine Abnahme von PCr und ATP mit dem Alter nach den Gleichungen

$$[\text{PCr}] = 16,9 \mu\text{mol/g Frischgewebe} - 0,12 \mu\text{mol/g Frischgewebe} \cdot \text{Alter} \quad (9)$$

$$[\beta\text{-ATP}] = 10,0 \mu\text{mol/g Frischgewebe} - 0,06 \mu\text{mol/g Frischgewebe} \cdot \text{Alter} \quad (10)$$

fest. Durch die stärkere Abnahme des PCr würde also das Verhältnis PCr/ATP mit dem Alter kleiner werden. Hierzu ist kritisch anzumerken, daß die Voxelselektion mit dem verwendeten DRESS-Verfahren nicht sehr genau ist und deshalb die Absolutquantifizierung eingeschränkt sein dürfte. Jedoch werden die Ergebnisse unterstützt durch Tierversuche von Bak und Ingwall (1998)³⁰: Alte Ratten zeigten eine gleiche ATP-, aber eine um bis zu 30% niedrigere PCr- und Kreatinkonzentration im Vergleich zu jüngeren Ratten. Andere Arbeiten zeigten jedoch keinen derartigen Zusammenhang³¹. In unserem eigenen Probandenkollektiv konnte keine Altersabhängigkeit festgestellt werden, trotzdem werden für neuere Studien Patienten und Probanden altersentsprechend verglichen. Für diese Arbeit stand noch kein geeignetes Probandenkollektiv für dieses „matchen“ zur Verfügung.

- Medikamente: Fast alle untersuchten Patienten erhielten eine medikamentöse Therapie. Von positiv inotropen Medikamenten ist bekannt,

daß sie das PCr/ATP-Verhältnis senken, negativ inotrope haben den gegenteiligen Effekt²³. Dies konnte hier nicht berücksichtigt werden. Über den Einfluß weiterer Medikamentenklassen liegen keine gesicherten Erkenntnisse vor.

- Erkrankungen: Es liegen bisher keine Arbeiten über den Einfluß von Systemerkrankungen, Lungenerkrankungen, etc. auf den Energiestoffwechsel des Herzens bezüglich der hochenergetischen Phosphormetabolite vor, soweit sie nicht direkt zu Veränderungen am Herzen führen wie die Hypertonie. Eine Veränderung des Phosphatstoffwechsels scheint jedoch plausibel. Für Diabetes konnte bereits eine Erhöhung der PDE-Resonanz gezeigt werden³¹. Es gibt jedoch inzwischen eine Fülle von Studien, die ein erniedrigtes Verhältnis PCr/ATP bei den unterschiedlichsten Erkrankungen des Herzens selbst zeigen (DCM, HCM, LVH, kongenitale Vitien, KHK, Klappenfehler, Infarkte...). Die hier untersuchten Patientenkollektive sind bezüglich der Herzerkrankung nicht homogen (Koinzidenz von Mitralklappenvitien bei den AKE-Patienten, unterschiedliche Ausprägung der KHK bei den Infarktpatienten, unterschiedliche kardiale Risikofaktoren). Dasselbe trifft auch auf die Begleiterkrankungen zu. Dies schränkt die Aussagefähigkeit bezüglich eines Kausalzusammenhanges zwischen den betrachteten Erkrankungen und den gemessenen Parametern von vornherein ein.

□ große Streuung der PCr/ATP-Verhältnisse im Normalkollektiv, dies führt dazu, daß die meisten Patienten innerhalb 2 Standardabweichungen vom Normalkollektiv liegen und somit ohne Kenntnis der Klinik nach dem sonst in der Medizin üblichen Maßstab allein aufgrund der MRS nicht als pathologisch zu beurteilen wären, eine signifikante Abweichung vom Normalwert ist statistisch kaum nachweisbar.

Es besteht von der Physiologie her kein Grund zu der Annahme, daß das PCr/ATP – Verhältnis beim gesunden Probanden unter etwa gleichen Bedingungen zeitlich schwanken sollte. Eine Arbeit von Yabe³² zeigt, daß das Verhältnis auch unter Belastung konstant gehalten wird. Lamb²⁸ fand bei

zweimaliger Untersuchung von Probanden im Abstand von 7-16 Tagen keinen signifikanten Unterschied der Werte. Dennoch zeigt sich eine erhebliche Streuung des Wertes schon beim Gesunden. Die publizierten Werte für das „normale“ PCr/ATP reichen von 0,9 bis 2,1⁸, mit Standardabweichungen zwischen 0,1 und 1,03. Dies zeigt eine erhebliche natürliche Streuung des Parameters, die wohl zusätzlich durch die verwendeten Methoden unterschiedlich stark erhöht wird. Hauptquelle der interindividuellen Abweichungen scheint das spektrale Rauschen zu sein.²⁸ Der in der eigenen Arbeitsgruppe ermittelte Wert lag bei $1,38 \pm 0,37$. Dies erschwert das Finden von durch Herzerkrankungen bedingten Abweichungen, da diese ziemlich groß sein müssen, um sich deutlich von dem breiten „Normalbereich“ abzuheben. Die Vergleichbarkeit mit den Probandendaten ist weiter eingeschränkt durch verschiedene Altersstruktur und unterschiedliche Blutkorrektur der Daten.^a

□ unvollständige Berücksichtigung variabler technischer Parameter

Das Magnetfeld wird trotz des Shimmens nie vollständig homogen sein. Das führt zu örtlich unterschiedlichen Larmor-Frequenzen und damit zu unterschiedlicher Anregung durch den RF-Puls. Dies spielt keine Rolle, solange die Verhältnisse der Metaboliten betrachtet wurden, würde jedoch bei der Bestimmung der absoluten Metabolitkonzentrationen eine Rolle spielen. Es wurde hier nicht berücksichtigt.

Die Position des Patienten im Magneten und über der Spule wird bei verschiedenen Patienten und auch während einer Untersuchung bei einem Patienten durch nie ganz zu vermeidende kleine Bewegungen nicht konstant sein.

Die Selektion des Meßvolumens unterliegt ebenfalls zufälligen Fehlern.

□ Sättigungskorrektur

^a Tobias Seyfarth verwendete für LUISE $ATP(k)=ATP-0,3*PME$ und für AMARES $ATP(k)=ATP-0,15*(PME+Pi)/2$

Bei kurzen Repetitionszeiten ist die T_1 –Relaxation noch nicht abgeschlossen, wenn der nächste Anregungspuls erfolgt. Somit würde man falsch-niedrige Werte erhalten (systematischer Fehler). Dies soll durch Korrekturfaktoren verringert werden, wobei die Spins in den einzelnen Metaboliten unterschiedlich schnell relaxieren und somit verschiedene Korrekturfaktoren haben. Allerdings kann der Effekt nicht völlig ausgeglichen werden, da die „wahren“ Werte nicht bekannt sind und die in der Literatur veröffentlichten Werte schwanken. Für die Korrektur in der vorliegenden Arbeit wurden die für eine Feldstärke von 1,5 T von den Hollander³³ ermittelten Werte verwendet:

Tabelle 3-3: Verwendete T_1 - Zeiten für die Sättigungskorrektur in Sekunden

	T_1
PME	$1,39 \pm 0,34$
PDE	$1,1 \pm 0,12$
PCr	$4,43 \pm 0,78$
γ -ATP	$2,61 \pm 0,59$
α -ATP	$2,51 \pm 0,37$
β -ATP	$2,67 \pm 0,34$

Für P_i liegt kein Wert vor, da es von den meisten Arbeitsgruppen im Herzen nicht von den Phosphorestern im Blut getrennt werden kann. Auch bei unseren Daten ließ die Auflösung manchmal nur eine subjektive Festlegung des Peaks zu.

Leider scheinen die T_1 –Zeiten nicht nur zwischen den einzelnen Geweben, sondern auch mit dem Alter und bei Herzerkrankungen²⁹ zu variieren (konnte hier nicht berücksichtigt werden).

Die Berechnung erfolgt nach³⁴

$$\text{Wert(korr.)} = \text{Wert(roh)} \times \frac{1 - \cos \beta \cdot e^{-TR/T_1}}{(1 - e^{-TR/T_1}) \cdot \sin \beta} \quad (11)$$

Sofern die TR einer Einzelmessung nicht bekannt war, wurde der Mittelwert der Messungen verwendet, dieser betrug für AKE 0,9 s und für FAST 0,89 s.

Es fiel auf, daß für das gegebene Verhältnis TR/T₁ bei der Messung nicht der Flipwinkel β, der dem Ernst-Winkel entspricht (geringster Signalverlust von ca. 5%) verwendet wurde. Er kann näherungsweise bestimmt werden durch

$$\cos\beta = e^{-\sqrt{\frac{TR}{T_{1\min}} \times \frac{TR}{T_{1\max}}}} \quad (12)$$

(mit T_{1min} / T_{1 max} aus dem Konfidenzintervall der T₁-Zeit berechnete Ober- und Untergrenzen für T₁) und betrüge z.B. für PCr 35,3°. Praktisch verwendet wurde meist ein größerer Winkel, im Mittel 57,8°. Dies entspricht etwa einem Signalverlust von 10%.³⁴

Bei Bottomley et. al.⁸ wurde der Wert für PCr/γ-ATP durch die Sättigungskorrektur um bis zu 30% erhöht. Ohne Blut- und Sättigungskorrektur unterscheidet sich das mit CSI bestimmte Metabolitenverhältnis wesentlich von dem mit den Absolutwerten von SLOOP bestimmten (0,85 versus 1,6).¹⁴ Da die Korrekturen den Wert also erheblich beeinflussen, ist eine Vergleichbarkeit von korrigierten und unkorrigierten Werten nicht gegeben. Zudem müßte man sich auf eine einheitliche Korrekturmethode einigen oder zumindest die verwendeten Faktoren genau in den Arbeiten angeben.

- Korrektur für den nuclear Overhauser effect

Die experimentell ermittelten Verstärkungsfaktoren für die hier verwendeten Messungen betragen^a:

Tabelle 3-4: Verstärkungsfaktoren des nO-Effekts

Metabolit	LUISE	AMARES
PME	1,76 ± 0,62	3,05 ± 2,36

^a laut Mitglied unserer Arbeitsgruppe Tobias Seyfahrt, persönliche Mitteilung 1997

Pi	1,47 ± 0,37	2,56 ± 1,38
PDE	1,77 ± 0,71	4,11 ± 2,89
PCr	1,64 ± 0,28	1,61 ± 0,14
γ-ATP	1,42 ± 0,17	1,42 ± 0,18
α-ATP	1,40 ± 0,17	1,52 ± 0,33
β-ATP	1,25 ± 0,15	1,32 ± 0,34

Durch diese Faktoren müssen die Ergebnisse also dividiert werden, um sie zurückzukorrigieren. Die Werte verringern sich dadurch um 25-77 % (LUISE; AMARES entsprechend). Dadurch wird die Sättigungskorrektur in etwa ausgeglichen.

□ Blutkorrektur

Da die Voxel Blut des Ventrikels enthalten, in dem ATP, jedoch kein PCr enthalten ist, würde eine systematische Verzerrung resultieren. DPG ist ein Maß für die Blutkontamination, da es im Myokard nicht vorkommt. Unter Ausnutzung des Wissens, daß das Verhältnis von ATP/DPG im Blut konstant $0,3 \pm 0,02$ beträgt, erhält man (DPG hat zwei Phosphate):⁸

$$\text{ATP(korr.)} = \text{ATP (roh)} - 15\% \text{ DPG} \quad (13)$$

Man beachte, daß hier das gesamt-ATP verwendet wird, d.h. bei Verwendung der einzelnen Peakintegrale muß deren Anteil am gesamt-ATP prozentual berücksichtigt werden. Der Wert für PCr/ATP erhöht sich laut Bottomley⁸ um bis zu 15 %. Die Blutkorrektur wird als letztes mit den bereits nOE- und sättigungskorrigierten Werten durchgeführt. Problematisch ist, daß hier nur PDE, nicht aber 2,3 DPG bestimmt werden konnte, mit dem genauer korrigiert werden könnte. Nach Neubauer 1992³⁵ entstehen nur $28 \pm 17\%$ der PDE-Resonanz durch die Blutkontamination. Ein Teil des PDE-Peaks wird meist

auch durch das nicht genau abgrenzbare P_i gebildet. Sollte es bei Herzerkrankungen erhöht sein, würde eine Überkorrektur erfolgen.

□ eingeschränkte Vergleichbarkeit von Ergebnissen

Für die in der Diskussion erfolgenden Vergleiche mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen muß man folgende Einschränkungen bedenken:

- unterschiedliche Spulen, Feld- und Gradientenstärken, Anregungspulsformen
- unterschiedliche Lokalisationsverfahren
- unterschiedliche Datennachbearbeitung (z.B. je nach Fit in der Zeit- oder Frequenzdomäne unterschiedliches PCr/ATP trotz gleicher Rohdaten²⁸ !)
- korrekte Betrachtung der ATPs als Multiplets oder Vereinfachung auf einen Peak
- Verwendung von β - oder γ -ATP oder deren Mittelwert zur Berechnung des PCr/ATP: dies macht einen erheblichen Unterschied, wie z.B. Lamb et al.²⁸ zeigten: $PCr/\beta\text{-ATP}=1,70 \pm 0,32$, $PCr/\gamma\text{-ATP}=1,24 \pm 0,27$
- unterschiedliche Korrekturfaktoren, die teilweise auf rein spekulativen Annahmen beruhen, z.B. daß die T_1 -Zeiten in Skelettmuskel und Herz sich nicht unterscheiden würden
- unterschiedliche Größe der untersuchten Kollektive, oft sind sie sehr klein und damit die Aussagekraft erheblich eingeschränkt
- unterschiedliche statistische Methoden, wobei oft eine Normalverteilung der Daten angenommen wird, ohne daß dies (zumindest soweit man es aus den Arbeiten entnehmen kann) explizit geprüft würde

4 Ergebnisse ^{a,36,37}

Es folgt die Auswertung der für die beiden Patientenkollektive vorhandenen Daten, wobei folgende Parameter zur Verfügung standen: Alter, Geschlecht,

^a Die Auswertung erfolgte vorwiegend mit SPSS 8.0, später 10.0 für Windows unter Zuhilfenahme des Handbuches von Felix Brosius³⁶.

Größe, Gewicht der Patienten, Phosphor-Metabolite, Herzgröße, -gewicht, -kontraktilität aus MRI-Untersuchungen. Zum Vergleich diente ein Kollektiv von 37 Probanden^a.

Zunächst wurden die Rohdaten einer Analyse bezüglich Median, Mittelwert, Ausreißern und Perzentilen sowie einer Prüfung auf Normalverteilung unterzogen (explorative Datenanalyse). Ein Beispiel für Letzteres findet sich im Anhang (Abbildung 7-1). Es ergab sich, daß zum Beispiel PCr und β -ATP der ersten Untersuchung normalverteilt sind, γ -ATP jedoch nicht. Daraus folgt, daß die statistischen Tests, die eine Normalverteilung der Variablen voraussetzen (t-Test etc.) hier nicht in allen Fällen eingesetzt werden können. Der jeweils verwendete Test wird angegeben.

Die Werte wurden für den nuclear Overhauser-Effekt, den Blutanteil im Meßvolumen und die Sättigung korrigiert (siehe Tabelle 3-3, Tabelle 3-4, Gleichung (13)). Da alle Korrekturfaktoren die Möglichkeit systematischer Fehler in sich bergen und ihre Werte in der Literatur noch umstritten sind, wurde jedoch auch eine Analyse mit den Rohdaten vorgenommen. Durch die Verwendung der Korrekturfaktoren erhöhte sich das PCr/ γ -ATP um bis zu 45%.

4.1. FAST

In der FAST-Studie wurden 50 Patienten, neun Frauen und 41 Männer nach Vorderwandinfarkt untersucht. Der Goldstandard zur Vitalitätsdiagnostik nach Herzinfarkt ist heute das MR-Imaging, das segmentweise die Kontraktion des Herzens unter Dobutamin untersucht. Zusätzlich wurden die hier betrachteten spektroskopischen Untersuchungen durchgeführt, um die Aussagekraft dieses neuen Verfahrens für die Vitalitätsdiagnostik zu prüfen. Ursprünglich sollte eine Nachuntersuchung 6 Monate nach der ersten stattfinden, um zu überprüfen, ob die als avital beurteilten Gebiete tatsächlich keine Veränderung zeigten. Diese fand aber nur bei 4 Patienten 6 Monate \pm 6 Tage, bei 2 weiteren Patienten nach

^a die Spektrenauswertung erfolgte durch Tobias Seyfahrt, eigene Korrektur der Werte und statistische Auswertung

8 und 13 Monaten statt, wobei die Nachuntersuchung bei einem Patienten nicht verwertbar war, da er die Erstuntersuchung mehrfach abgebrochen hatte. Die anderen Patienten erschienen nicht zur Nachuntersuchung oder diese fällt nicht mehr in den Zeitraum der zweijährigen Datenerfassung für diese Arbeit.

Es wurde jeweils ein Voxel in das Septum und eines in die Vorderwand gelegt, um einen Vergleich der Werte zwischen vitalem und möglicherweise avitalem Gewebe zu haben. Zusätzlich wurde der Vergleich zwischen den aufeinanderfolgenden Untersuchungen zur Vitalitätsbeurteilung herangezogen. Patienten mit avitalem Myokard zeigen bei der 6-Monatskontrolle im Imaging keine Erholung der regionalen Wandbewegungsstörung –entsprechend sollten sie in der Spektroskopie weiter keine nachweisbaren HEP haben, wie in Abbildung 4-2 zu sehen.

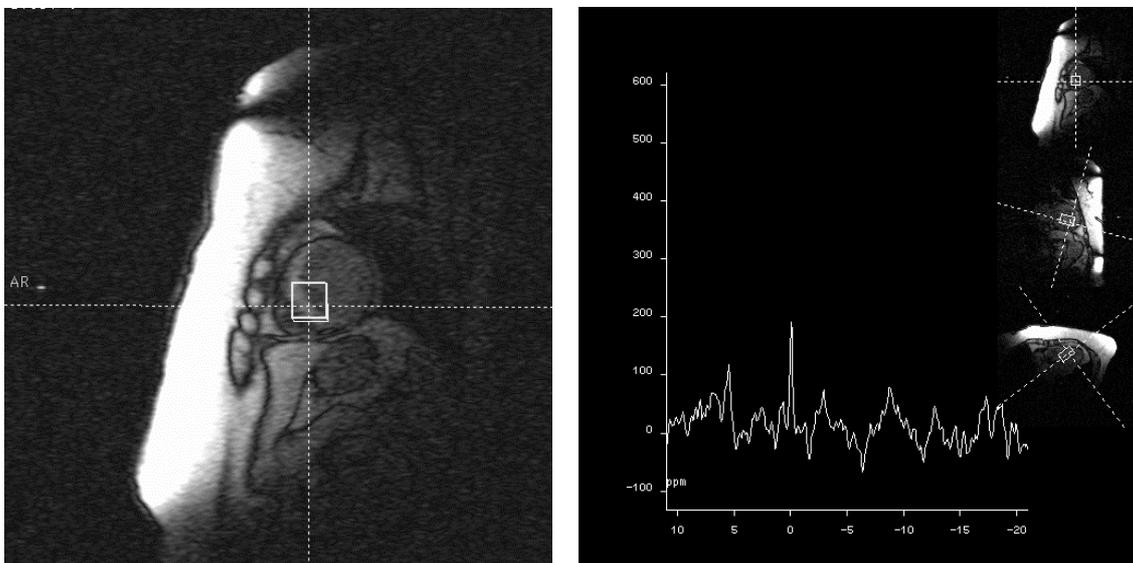


Abbildung 4-1: Spektrum aus dem Septum eines Infarktpatienten - gegenüber dem Normalspektrum (vgl. Abbildung 2-7) ist das PCr relativ zum ATP und auch alle anderen HEP in der Peakhöhe reduziert

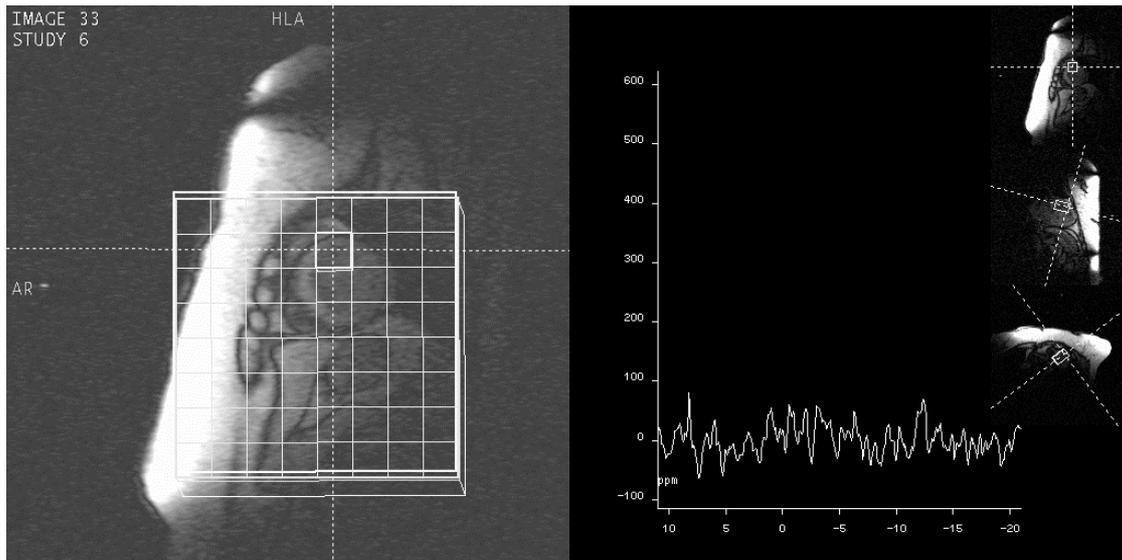


Abbildung 4-2: Spektrum aus der Vorderwand des gleichen Patienten - hier im Infarktgebiet sind kaum ATPs und kein PCr nachweisbar. Dies spricht für Avitalität des Gewebes.

Im Septum ergibt sich bei der ersten Untersuchung ein durchschnittliches PCr/ γ -ATP von $1,38 \pm 0,54$ (1,64 bei AMARES), in der Vorderwand von $1,52 \pm 0,56$ (AMARES 1,84). Der globale SLOOP-Wert liegt dazwischen mit $1,42 \pm 0,61$. Die theoretische Annahme, daß das Verhältnis in der durch Infarkt geschädigten Vorderwand im Durchschnitt kleiner sei, wurde damit nicht bestätigt. Wegen der erheblichen Streuung der Werte wäre es möglich, daß zwar der Mittelwert in der Vorderwand größer ist als im Septum, dennoch aber in den einzelnen Wertepaaren ein umgedrehtes Verhältnis vorliegt. Dies ist aber tatsächlich nur bei der Hälfte der Patienten der Fall. Der Unterschied zwischen Septum und Vorderwand ist weder in LUISE (t-Test), noch mit AMARES (Wilcoxon) signifikant. Die mit LUISE, AMARES und SLOOP ermittelten Werte unterscheiden sich untereinander weder im Septum noch in der Vorderwand signifikant (Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben). Die Werte der Nachuntersuchung stehen leider nur bei fünf Patienten zur Verfügung. Während sich mit LUISE hier sehr niedrige Werte von 0,47 bzw. 0,41 ergeben, entsprechen die mit AMARES ermittelten Werte denen der ersten Untersuchung: $1,57 \pm 0,15$ im Septum und $1,83 \pm 0,72$ in der Vorderwand. Für das PCr/ β -ATP ergeben sich etwas abweichende Werte, jedoch mit gleicher

Aussage: $PCr/\beta\text{-ATP}(VW) > PCr/\beta\text{-ATP}(SE)$, keine Zunahme bei der zweiten Untersuchung (siehe Anhang, Tabelle 7-6). Das $PCr/\beta\text{-ATP}$ in SLOOP betrug $1,30 \pm 0,68$ bei der ersten Untersuchung.

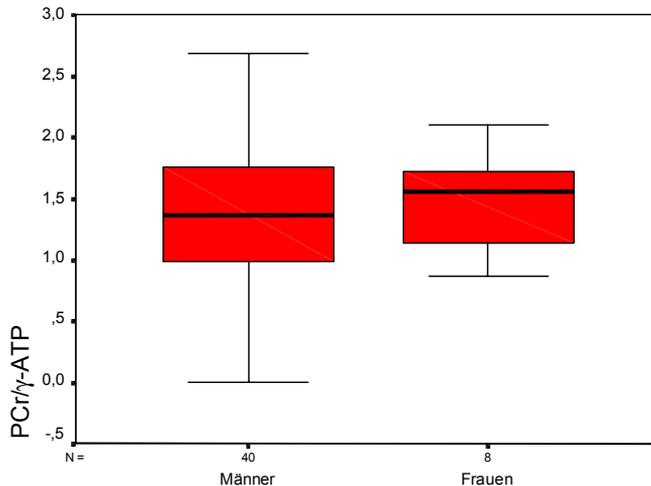


Abbildung 4-3: $PCr/\gamma\text{-ATP}$ im Septum getrennt nach Geschlecht

Die Werte bei Männern und Frauen unterscheiden sich nicht signifikant. Die in der Vorderwand ermittelten Werte waren größer als die im Septum.

Tabelle 4-1: $PCr/\gamma\text{-ATP}$ nach Geschlecht getrennt für die erste Untersuchung

Verfahren	Lokalisation	Männer	Frauen
LUISE	SE	$1,36 \pm 0,56$	$1,47 \pm 0,41$
	VW	$1,51 \pm 0,6$	$1,55 \pm 0,27$
AMARES	SE	$1,68 \pm 1,62$	$1,43 \pm 0,40$
	VW	$1,97 \pm 2,5$	$1,13 \pm 0,5$

Das zur Abschätzung der Blutkontamination herangezogene $PDE/\gamma\text{-ATP}$ betrug im Septum bei den Männern $0,73 \pm 0,37$, bei den Frauen $0,53 \pm 0,28$ (LUISE), im Vorderwandvoxel 0,67 bzw. 0,48, was, wie schon bei AKE, auf eine größere Blutkontamination bei den Männern schließen lässt.

Der Vergleich mit dem Probandenkollektiv (37 Personen) ergab keine signifikanten Unterschiede zum FAST-Kollektiv (siehe Tabelle 7-7) beim PCr/ γ -ATP mit allen Auswertungsverfahren. Ein Vergleich der Absolutwerte für PCr liefert jedoch $4,94 \pm 2,1$ versus $8,93 \pm 3,27$ bei den Probanden. Wenn man den Wert der Probanden als Normwert setzt unterscheidet sich der Patientenwert davon signifikant ($p = 0,000$). Der Vergleich der γ -ATP von 20 Patienten und 29 Probanden, für die ein SLOOP-Ergebnis vorlag ergab Mittelwerte von $3,75 \pm 1,29$ und $6,16 \pm 2,32$. Setzt man den Probandenwert als Normwert, so weicht der Patientenwert davon signifikant ab ($p = 0,000$). PCr/ γ -ATP ($1,42 \pm 0,61$ versus $1,52 \pm 0,50$, $p = 0,53$) unterscheidet sich nicht signifikant, wohl aber PCr/ β -ATP mit $1,30 \pm 0,68$ versus $1,68 \pm 0,67$, $p = 0,026$.

Vergleich mit dem Goldstandard MRI: Im MRI wurden die akinetischen Regionen als vital beurteilt, wenn $>50\%$ der Segmente auf Dobutamininfusion noch mit gesteigerter Kontraktilität reagierten, wobei das Verfahren eine Sensitivität von 89% und Spezifität von 94% aufweist⁶⁹. Im Vergleich der 32 Patienten, für die eine Vitalitätsbeurteilung mit MRI und ^{31}P -Spektroskopie vorlag, wurden 8 der 17 avitalen Patienten erkannt. Das entspricht einer Sensitivität der ^{31}P -Spektroskopie von 47,1%. Hierbei wurden nur die Patienten als avital bewertet, die ein so schlechtes Spektrum aufwiesen, daß keine Peakanfittung möglich war. Alle 15 gesunden Personen wurden mit der ^{31}P -Spektroskopie als solche erkannt, es wurden jedoch 9 Personen falsch negativ klassifiziert. Immerhin scheint die Sensitivität noch besser als die der Fettsäure-Szintigraphie, die gegenüber dem MRI nur eine Sensitivität von 28,6% (2 von 7 avitalen Vorderwänden von den 20 Patienten, für die Daten von beiden Untersuchungen vorlagen, wurden erkannt) aufweist. Die Spezifität ist ebenfalls wieder 100%, alle 13 vitalen Vorderwände wurden erkannt, bei 5 Patienten erfolgte eine falsche Klassifizierung als vital. Die ^{31}P -Spektroskopie im Vergleich mit der Fettsäure-Szintigraphie als

Standard erkennt beide von dieser als avital klassifizierten Patienten, hält jedoch 2 weitere für avital, die diese als vital bezeichnet (Spezifität 88,9%), wobei beide Patienten im MRI avital waren, also in der ³¹P-Spektroskopie richtig klassifiziert wurden.

Teilt man die Patienten, für die ein SLOOP-Ergebnis vorlag (n=19) entsprechend der LUISE-Beurteilung der Vitalität in zwei Gruppen, so stellt man fest, daß sich deren Mittelwerte ($5,37 \pm 2,07$ bei vitalen, $2,75 \pm 0,30$ bei avitalen) signifikant unterscheiden ($p=0,000$, t-Test). Für die 12 Patienten für die ein SLOOP-Ergebnis und gleichzeitig eine MRI-Vitalitätsbeurteilung vorlag, konnte ein solcher Unterschied jedoch nicht gefunden werden $6,29 \pm 2,92$ bei vitalen, $4,66 \pm 1,96$ bei avitalen, $p = 0,29$.

4.2. AKE

Untersucht wurden 21 Patienten, 5 Frauen und 16 Männer, vor und ein Vierteljahr (86-153 Tage) sowie ein Jahr (358-388 Tage) nach Aortenklappenersatz im Zeitraum vom 31.12.1996 bis 9.12.1998. Die Daten für die erste postoperative Kontrolle liegen für 14 Patienten vor, für die zweite postoperative Kontrolle nur von fünf Patienten. Die unkorrigierten Werte für PCr/ γ -ATP vor und nach der Operation finden sich im Anhang in Tabelle 7-5. Sie sind etwas kleiner als die voll korrigierten Werte, wie sie im folgenden angegeben werden. Der Mittelwert PCr/ γ -ATP von allen Patienten vor der Operation beträgt mit LUISE 1,13 und AMARES 1,39. Der wahre Wert liegt wahrscheinlich dazwischen, das mit den Absolutkonzentrationen von SLOOP ermittelte Verhältnis beträgt 1,29. Das in der Literatur oft verwendete Verhältnis von PCr/ β -ATP beträgt vor der Operation $1,01 \pm 0,37$ in LUISE und $1,88 \pm 1,7$ in AMARES und unterscheidet sich damit in beiden Fällen nicht signifikant von den PCr/ γ -ATP-Werten. Gleiches gilt für das Verhältnis PCr/Durchschnitts-ATP ($1,00 \pm 0,28$ und $1,36 \pm 0,54$). Bei der 1. postoperativen Kontrolle ergeben sich sehr unterschiedliche PCr/ β -ATP-Werte mit den verschiedenen Verfahren mit großer Standardabweichung (vgl. Tabelle 7-8). Die Verwendung von γ -ATP

erscheint sinnvoller. Der Wert PCr/ γ -ATP steigt dann nach der Operation erwartungsgemäß an. Dies zeigt sich in der Auswertung mit allen drei Verfahren: LUISE 1,40, AMARES 1,63, SLOOP 1,61. Bei der Kontrolle nach einem Jahr zeigt sich jedoch mit allen Verfahren ein Abfall gegenüber der Vierteljahreskontrolle (siehe Tabelle 7-1). Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen vor und nach OP sowie erste-zweite Kontrolle sind bei keinem Verfahren signifikant. Dies wurde sowohl insgesamt mit einem Friedman-Test als auch paarweise unter Ausschluß der Fälle, für die kein Kontrollergebnis vorlag, getestet.

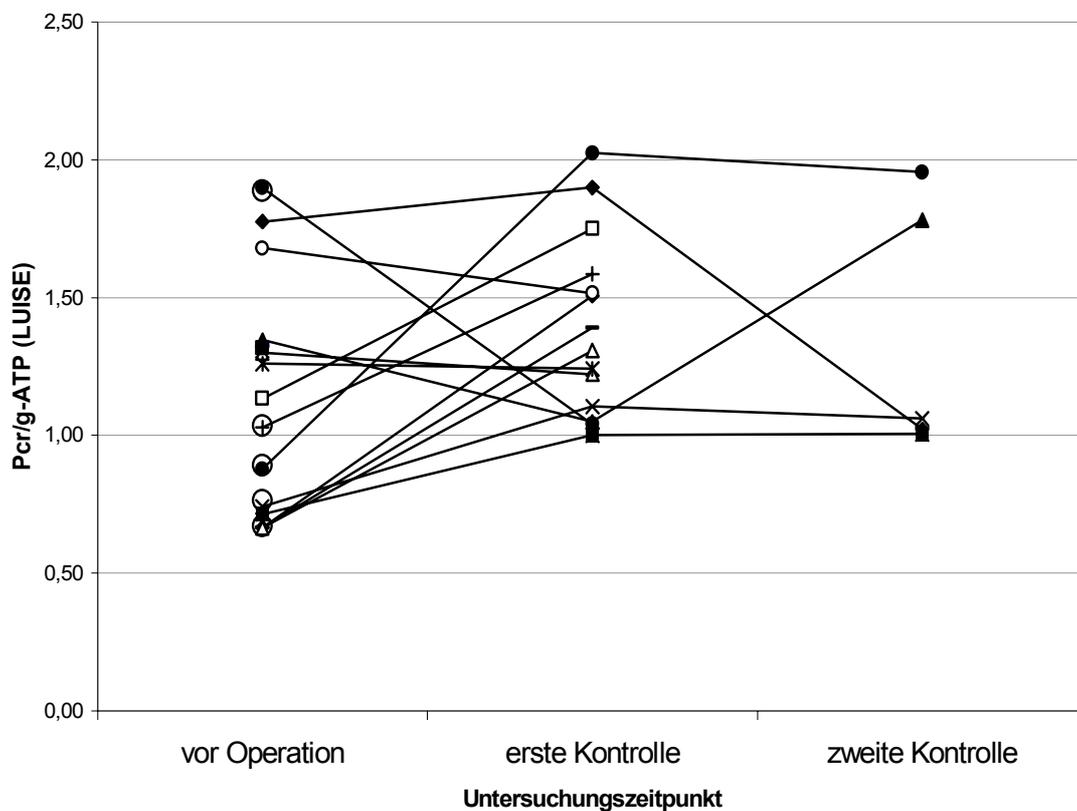


Abbildung 4-4: PCr/ γ -ATP vor und nach der Operation (LUISE)^a

^a Die entsprechende Grafik für die Auswertung mit AMARES findet sich im Anhang (Abbildung 7-2).

Aus der Grafik ergibt sich die Vermutung, daß Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (niedriges PCr/ γ -ATP) mehr von der Operation profitieren (Anstieg des PCr/ γ -ATP) als die Patienten mit guten Ausgangswerten, die sich hier sogar zu verschlechtern scheinen. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden die 14 Patienten, für die auch der Befund der ersten postoperativen Kontrolle vorlag, in zwei gleich große Gruppen geteilt, in über und unter dem Median der präoperativen Werte (1,08) liegende. Es zeigt sich, daß die Werte der Patienten mit den günstigeren Ausgangsbedingungen um durchschnittlich 0,1 % abnehmen, während die Werte der Patienten mit den niedrigeren Ausgangsverhältnissen nach der Operation um durchschnittlich 87% steigen. Dies bestätigt sich auch beim Vergleich Voruntersuchung – 2. Nachuntersuchung (-5% versus +69%)., wohingegen der Vergleich 1.-2. Nachuntersuchung diesen Trend nicht erkennen läßt. Aufgrund der geringen Fallzahl bei der 2. Nachuntersuchung kann dazu noch nichts Abschließendes gesagt werden. Eine lineare Korrelation zwischen Ausgangswert und Wert nach der Operation konnte jedoch nicht gefunden werden.

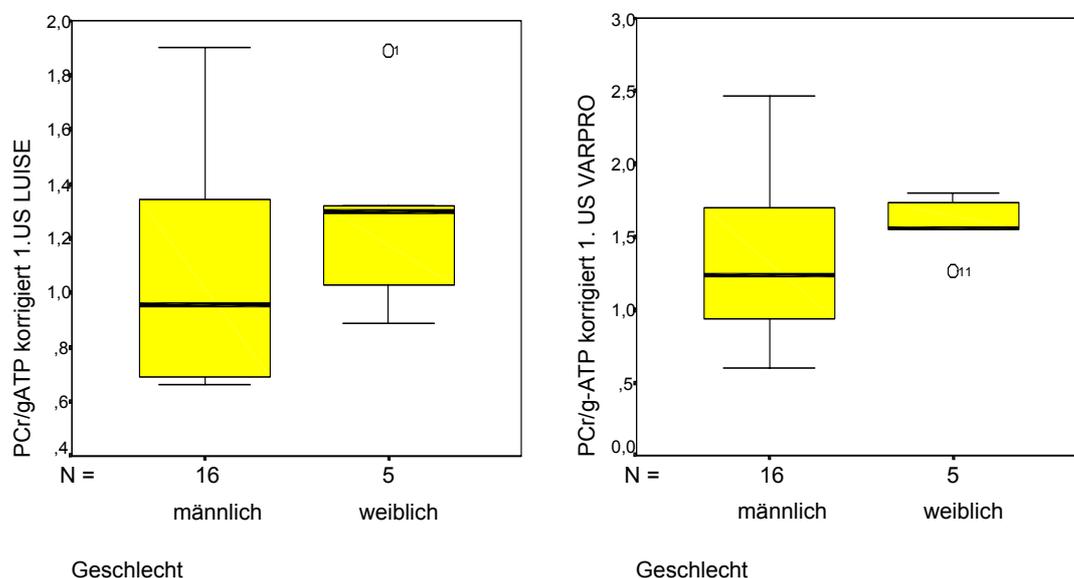


Abbildung 4-5: PCr/ γ -ATP aufgeteilt nach Männern und Frauen: Median 0,96 bzw. 1,3 (1. Untersuchung LUISE, links) und 1,24 bzw. 1,56 (1. Untersuchung AMARES, rechts)

Der Mittelwert für PCr/ γ -ATP (LUISE) betrug für Männer $1,07 \pm 0,43$, für Frauen $1,29 \pm 0,38$. Bei der Auswertung durch AMARES betrug der Mittelwert für Männer $1,33 \pm 0,51$, für Frauen $1,58 \pm 0,21$. Die Unterschiede zwischen den Geschlechtern sind nicht signifikant^{a,38} (Mann-Whitney-Test für LUISE, für AMARES konnte aufgrund Normalverteilung ein t-Test durchgeführt werden). Die aus den gleichen Rohdaten mit LUISE und AMARES bei der ersten Untersuchung erhaltenen Werte unterscheiden sich hochsignifikant (Wilcoxon, $p=0,002$). Der Vergleich bei der zweiten und dritten Untersuchung sowie der Vergleich LUISE-SLOOP und AMARES-SLOOP zeigte keine signifikanten Unterschiede (Wilcoxon). Ebenso zeigte der Vergleich der Ergebnisse von Voruntersuchung und den zwei Kontrollen für jedes der drei Auswerteverfahren keine signifikanten Unterschiede (Friedman-Test für mehr als zwei verbundene Stichproben). Die Ergebnisse finden sich im Anhang (Tabelle 7-2).

Der Vergleich mit dem Normalkollektiv (37 Probanden) ergab einen signifikanten ($p=0,024$) Unterschied bei der LUISE-Auswertung ($1,38$ (gesund) gegen $1,13$ (AKE)). Bei den AMARES-Ergebnissen ($1,52$ versus $1,39$) war der Unterschied nicht mehr signifikant, ebenso nicht bei SLOOP ($1,42$ versus $1,29$ bei AKE), aber immer noch deutlich zu erkennen.

Zur Abschätzung der Blutkontamination kann nicht der Wert für PDE oder PME direkt herangezogen werden, da die Werte bis auf SLOOP, wo diese Metaboliten nicht bestimmt wurden, keine Absolutwerte sind. Statt dessen verwenden wir PDE/ γ -ATP. Dies ergibt in der ersten Untersuchung mit LUISE einen Wert von $0,48 \pm 0,22$ für Männer und $0,40 \pm 0,28$ für Frauen. Die Blutkontamination war bei LUISE und AMARES durch die quaderförmige Form

^a Ein nichtsignifikantes Ergebnis bedeutet nur, daß über die Gültigkeit der rivalisierenden Hypothesen H_0 und H_1 keine Aussage gemacht werden kann. Wenn $p>0,05$, darf die Nullhypothese nicht verworfen und die Gegenhypothese angenommen werden, das heißt aber nicht, daß die Nullhypothese bewiesen wäre. Beispiel: Mit einem p von $0,09$ würde

der Voxel praktisch unvermeidbar. Bei SLOOP sollte theoretisch durch exakte Abgrenzung des Herzmuskels vom Blutpool keine Kontamination vorliegen.

Zur Überprüfung einer eventuellen Altersabhängigkeit des PCr/ γ -ATP, wie sie von Okada 1998 beschrieben wurde²⁹, wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet sowie eine lineare Regression versucht. Danach besteht bei meinem Patientenkollektiv kein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen Alter und PCr/ γ -ATP.

Zur Untersuchung eines Zusammenhanges zwischen PCr/ γ -ATP und etablierten MR-Imaging-Parametern wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet. Dieser ermöglicht Aussagen über einen linearen Zusammenhang zweier nicht normalverteilter Variablen.^a Es fand sich eine mittlere^b negative Korrelation zwischen linksventrikulärer Masse und PCr/ γ -ATP, die bei den mit AMARES ermittelten Werten auch signifikant war. Auch zwischen linksventrikulärem enddiastolischem Volumen und PCr/ γ -ATP besteht ein solcher umgekehrt proportionaler Zusammenhang, diesmal bei den LUISE-Werten signifikant. Das heißt, daß präoperativ bereits hypertrophierte bzw. dilatierte Herzen ein niedrigeres PCr/ γ -ATP aufweisen als normalgroße. Die starke Korrelation ($r=0,743$ 1. US, $r=0,842$ 2. US; $p=0,000^c$) zwischen den mit LUISE und AMARES ermittelten PCr/ γ -ATP-Werten ist Ausdruck dessen, daß trotz unterschiedlicher Auswertungsverfahren und dem höheren Grad an

man sich mit 9% Wahrscheinlichkeit irren, wenn man H_1 annimmt, das spräche also noch eher für die Gegenhypothese.

^a Betrachtet wird nur ein linearer Zusammenhang, d.h. auch bei niedrigem Spearman-Koeffizienten können die Variablen perfekt miteinander korrelieren-exponentiell, quadratisch etc..

^b Bewertung nach Brosius³⁶, S. 503: 0,2-0,4 schwache, 0,4-0,6 mittlere, 0,6-0,8 starke, 0,8-<1,0 sehr starke Korrelation

^c Der Wert 0,000 ist ein auf 3 Dezimalstellen gerundeter Wert, der besagt, daß der genaue Wert < 0,0005 ist. Der genaue Wert kann in Exponentenschreibweise vom Programm angegeben werden.

Subjektivität bei LUISE beide zu ähnlichen Ergebnissen kommen. Zusätzlich wurden Korrelationen der Imaging-Daten untereinander gefunden, z.B. der direkt proportionale Zusammenhang zwischen Masse und enddiastolischem Volumen sowie zwischen enddiastolischem und endsystolischem Volumen. Zwischen Ejektionsfraktion und LVESV besteht eine starke umgekehrte Proportionalität. Der sehr starke direkte Zusammenhang zwischen Schlagvolumen und Herzzeitvolumen sowie zwischen Herzzeitvolumen und Herzindex entspricht den Erwartungen, da jeweils die zweite Größe aus der ersten berechnet wird. Die Korrelationen der Imaging-Daten untereinander werden hier nicht weiter diskutiert, da dies nicht Gegenstand dieser Arbeit ist. Die Werte für die Korrelationskoeffizienten können dem Anhang, Tabelle 7-3, entnommen werden.

Postoperativ (siehe Tabelle 7-4) ist der Zusammenhang zwischen Herzmasse und PCr/ γ -ATP nicht mehr nachweisbar (eine Korrelation ist auch nur bei pathologischer Hypertrophie zu erwarten, sonst besteht ein match zwischen Größe und Energieversorgung), jedoch weiter der umgekehrt proportionale mittelstarke Zusammenhang mit dem LVEDV bei der LUISE-Auswertung. Für die zweite postoperative Kontrolle ist eine Korrelation nicht sinnvoll, da nur 5 Werte vorhanden sind.

5 Diskussion

Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Arbeit kritisch betrachtet und mit den bisher aus der Literatur bekannten Daten verglichen sowie in ihrer Bedeutung für die weitere Forschung und Anwendung gewertet werden.

5.1 Vitalitätsdiagnostik bei Herzinfarkt

5.1.1 Ansätze, Ergebnisse, Probleme

Nach einem Herzinfarkt sind vier mögliche Zustände des Herzmuskels denkbar: noch vitales, voll funktionsfähiges Herzgewebe, vitales, aber nicht voll kontraktiles Gewebe (reversibles „myocardial stunning“), „hibernating myocardium“ oder die Ausbildung einer Narbe. Der Begriff „hibernating“ (etwa: „im Winterschlaf befindlich“) wurde zuerst von Diamond 1978 benutzt und später (1989) durch Rahimtoola bekannt gemacht.³⁹ Dabei bezeichnet „hibernating myocardium“ einen Übergangszustand, der Herzmuskel hat gerade noch genug Blutfluß/Sauerstoff, um die Zellvitalität zu sichern, aber nicht für die Kontraktion. Bei weiterem Absinken der Durchblutung kommt es zur Nekrose, bei Verbesserung des Blutflusses durch Bypass oder PTCA, eventuell auch spontan durch Kollateralen oder Rekanalisierung des verstopften Gefäßes, kann die Kontraktilität wiedergewonnen werden.⁴⁰

Myocardial stunning bezeichnet eine postischämische Dysfunktion trotz Reperfusion, die im Laufe der Zeit reversibel ist. Für die Diagnose dieses Zustandes sind also zwei Kriterien erforderlich⁴¹:

1. Es besteht eine reversible Einschränkung der Kontraktilität.
2. Das dysfunktionale Myokardium weist eine normale Durchblutung auf (im Gegensatz zum hibernating myocardium).

Dieser Zustand tritt außer bei Reperfusion nach Herzinfarkt z.B. auch bei Belastungs-Angina pectoris sowie nach Herztransplantation auf.

Die Unterscheidung zwischen diesen vier Zuständen des Herzmuskels ist von großer Bedeutung für die Therapie nach Herzinfarkt, eine alleinige Beurteilung der Kontraktilität ist nicht ausreichend. Deshalb wurde und wird versucht, mit den verschiedensten Verfahren Aussagen darüber zu treffen. Eine Zusammenfassung bietet die folgende Auflistung (modifiziert nach Castro et al 1998⁴²):

A Beurteilung der regionalen Herzfunktion

mit

- a) *Radionukliden, Echokardiographie* oder *MRI* während oder nach
 - Nitroglycerin
 - postextrasystolischer Potenzierung
 - Katecholamininfusion (Dobutamin) – MRI-Beurteilung der Wanddickenzunahme oder der enddiastolischen Wanddicke
 - Übungen
 - synchronisierter diastolischer koronar-venöser Retroperfusion
- b) *Angiographie*

B Beurteilung von Perfusion, Membranintegrität und Stoffwechsel

- a) *Enzymdiagnostik*
- b) *Thallium-201 Szintigraphie*
 - in Ruhe: frühe und späte Rückverteilung
 - unter Übung: Redistribution-Reinjektion
- c) *Technetium -99m-Sestamibi*
- d) *Positron Emission Tomography (PET)* und *Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)*
 - Fluß: Rubidium-82, N-Ammonium
 - Metabolismus: Fluor-18-Fluorodeoxyglukose, Carbon-11-Acetat
- e) *Perfusionsuntersuchung*
 - MRI mit und ohne Streß, z.B. durch Adenosin
- f) *Magnetresonanzspektroskopie*
 - 31-P: Hochenergetische Phosphate
 - 1-H: Creatin⁴³

Abbildung 5-1: Zusammenstellung der für die Herzvitalitätsdiagnostik benutzten Verfahren

Seit etwa zehn Jahren wird auch eine Vitalitätsbestimmung mit der Magnetresonanzspektroskopie versucht.

5.1.2 Bisherige Studien im Vergleich mit den eigenen Ergebnissen

Kalil-Filho et al. fanden bei 29 Patienten mit VWI und Reperfusion innerhalb von 6 Stunden bei Untersuchung 4 Tage nach Infarkt ein PCr/ATP von $1,51 \pm 0,17$, bei einer Nachkontrolle nach durchschnittlich 39 Tagen nur einen minimalen Anstieg auf $1,53 \pm 0,17$. Beide Werte unterschieden sich nicht signifikant von den gesunden Probanden ($1,61 \pm 0,18$).⁴⁴ Unsere Studie, die keinen signifikanten Unterschied des PCr/ γ -ATP gegenüber den Probanden und zwischen erster und zweiter Untersuchung erbrachte, stimmt hiermit überein.

Rehr et al. führten 1989 Versuche an Kaninchen durch, die sie vor und nach kurzer und langer Koronarokklusion untersuchten. Sie fanden, daß der Absolutwert der PCr-Konzentration der beste Parameter zur Unterscheidung von vitalem und avitalem Myokard sei (Kontrolle durch Histologie), während PCr/ATP sich weder in der nach Ischämie vitalen noch in der nach Ischämie avitalen Gruppe vom Ausgangswert (gesundes Herz) unterschieden. Allerdings zeigte die vitale Gruppe einen größeren Anstieg des Verhältnisses nach Reperfusion als die avitale Gruppe.⁴⁵

Eine etwas später (1991) von ihnen durchgeführte Studie zur Unterscheidung von *stunned* (vitalem) und avitalem Myokard kam zu dem Schluß, daß PCr allein oder mit Pi/PCr mit einer positiven Vorhersagegenauigkeit von 97-100% zwischen diesen Zuständen unterscheiden könne, während PCr/ATP nicht verändert sei.⁴⁶ Spätere Studien zeigten jedoch eine Veränderung des PCr/ATP, während Pi oft nicht sicher auflösbar ist.

Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv war entgegen der theoretischen Annahme der PCr/ γ -ATP-Wert in der infarzierten Vorderwand nicht signifikant

kleiner, sondern sogar größer als im Septum. Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Rehr et al., die selbst in der avitalen Gruppe keinen Unterschied zu Gesunden fanden. Die von dieser Arbeitsgruppe vorgeschlagene Beurteilung anhand des absoluten PCr-Wertes zeigt auch hier einen signifikanten Unterschied bei den nach LUISE unterteilten Patienten. Sofern der Aufwand für die SLOOP-Auswertung verringert werden kann, könnte also die PCr-Konzentration als Parameter für die Vitalität beurteilt werden, wobei sich noch die Frage nach einem Schwellenwert stellt, ab dem Avitalität mit ausreichender Sicherheit angenommen werden kann. Allerdings kann die Aussagefähigkeit des PCr bei einem Vergleich entsprechend der Imaging-Vitalitätsbeurteilung noch nicht signifikant nachgewiesen werden. Möglicherweise liegt dies aber auch an der kleinen Fallzahl. Ein Nachteil ist auch, daß bisher mit SLOOP nur das Herz als ganzes beurteilt werden kann, eine getrennte Untersuchung des Infarktgebietes sollte aber angestrebt werden.

Weiqun et al. zeigten an einem Hundemodell der Herzinsuffizienz, daß der ATP-Gehalt um 0,35% des Gesamt-ATP pro Tag sank, d.h. daß der Abfall zu klein ist, um einfach nachgewiesen zu werden bis die Herzinsuffizienz sehr groß ist. Das erklärt, warum einige Autoren ein normales, andere ein erniedrigtes ATP fanden. Bei schwerer Herzinsuffizienz kann es bis zu 20% abfallen.⁴⁷

Im Vergleich des γ -ATP (nur bei mit SLOOP ausgewerteten Patienten möglich) zwischen Probanden und Infarktpatienten fand sich ein Mittelwert von $3,75 \pm 1,29$ bei den Patienten und $6,16 \pm 2,32$ bei den Probanden, d.h. einen Abfall um sogar 39%. Dies entspricht der klinischen Beurteilung, daß viele der Patienten in NYHA III einzustufen waren, und dem Anteil von 12 als avital beurteilten Patienten (24%) am Gesamtkollektiv von 50 Infarktpatienten, bei denen auch ein Verbrauch des ATP zu erwarten ist. Allerdings zeigt dieses Ergebnis auch die Fragwürdigkeit der Beurteilung mittels des PCr/ATP-Verhältnisses, das nur dann abfällt, wenn PCr allein abfällt oder sein Abfall größer ist als der des ATP. Fällt letzteres schneller, so steigt das Verhältnis wieder an, obwohl das Herz mehr geschädigt ist. Hier überwiegt der PCr-Abfall (44,7 %) den ATP-Abfall, so daß das Verhältnis kleiner ist als bei den Probanden, jedoch nicht signifikant.

Friedrich et al. fanden in einer kleinen Studie an Ratten, daß der ATP-Gehalt direkt proportional dem vitalen Gewebe war, d.h. im Narbengebiet nahe null, im geschädigten Gebiet erniedrigt, im kompensatorisch hypertrophierten Gebiet vor der Stenose aber erhöht. Das PCr war dagegen nicht nur im Infarktgebiet selbst, sondern auch im restlichen, vom remodeling betroffenen Herzen erniedrigt, und zwar homogen unabhängig von der Entfernung zur Narbe.⁴⁸ Die Überprüfung (ATP und PCr im Infarktgebiet gegen ATP und PCr im Septum) war hier nicht möglich, da mit SLOOP das Herz bislang nicht in einzelne Abschnitte unterteilt werden kann.

Bottomley et al. ermittelte bereits 1990 mit einer externen Referenz Werte von $11,0 \pm 2,5 \mu\text{mol/g}$ für PCr und $6,9 \mu\text{mol/g}$ für ATP und damit ein Verhältnis von $1,67 \pm 0,19$ an gesunden Probanden.⁴⁹ 1996 publizierte diese Arbeitsgruppe Werte von $9,99 \pm 2,04 \mu\text{mol/g}$ bzw. $5,81 \pm 1,61$ für PCr und ATP. Dies würde ein Verhältnis von 1,72 ergeben. Mit Fett- und Blutkorrektur kamen sie auf ein Verhältnis von $1,8 \pm 0,34$.⁵⁰ Unsere (keiner Korrektur mehr bedürftigen) Werte liegen mit $8,93 \pm 3,27 \mu\text{mol/g}$ für PCr und $4,94 \pm 2,07 \mu\text{mol/g}$ für γ -ATP niedriger, das Verhältnis ist ebenfalls niedriger bei $1,52 \pm 0,5$.

Hillenbrand fand in einer kleinen für seine Doktorarbeit 1993 an unserem Institut durchgeführten Untersuchung an sechs Patienten mit Vorderwandinfarkt ein unkorrigiertes PCr/ATP von $1,32 \pm 0,33$ ¹². Dieser Wert liegt also ebenfalls in der Größenordnung der hier ermittelten Werte.

Da nicht nur nach Ischämie, sondern auch bei verschiedenen anderen Herzerkrankungen, die zu konzentrischer Hypertrophie oder Dilatation führen, ein Absinken des PCr/ATP festgestellt wurde, erhebt sich die Frage worauf dies letztlich beruht. In Frage kommen z.B. Veränderungen in der oxidativen Phosphorylierung, mangelndes Angebot an Kohlenhydraten oder Sauerstoff oder Veränderungen des Intermediärstoffwechsels. Ein intrazellulärer Sauerstoffmangel kann über den Nachweis von Deoxymyoglobin mittels ^1H -

Spektroskopie ermittelt werden. Zhang et al. (2000) entwickelten ein Schweine-Modell des Vorderwandinfarkts und stellten eine PCr/ATP-Erniedrigung fest, die bei kompensierter Herzinsuffizienz nur subendocardial, bei dekompenzierter jedoch stärker ausgeprägt und transmural zu finden war. Dann war auch ADP erhöht. Die Infusion von Pyruvat führte nur bei der kompensierten Herzinsuffizienz zu einem Anstieg des PCr/ATP. Ein mangelndes Substratangebot ist also allenfalls eine Teilursache des erniedrigten Verhältnisses. Eine Adenosininfusion, die den koronaren Blutfluß erhöht, führte nicht zu einem Anstieg des Verhältnisses. Eine persistierende Minderperfusion scheint also nicht die Ursache zu sein. Arbeitsbelastung mit Dobutamininfusion senkt das PCr/ATP bei gesunden und herzinsuffizienten Tieren. In beiden Fällen war aber kein deoxygeniertes Myoglobin nachweisbar. Auch das weist darauf hin, daß ein Unterangebot an Sauerstoff nicht die Ursache ist.⁵¹

Eine Zwischenauswertung unserer eigenen Studie 1998 mit 14 Patienten hatte ein PCr/ATP von $1,72 \pm 0,31$ bei den Kontrollpersonen versus $1,58 \pm 0,33$ im Septum der Patienten und $1,47 \pm 0,38$ in der Vorderwand der 9 vitalen Patienten ergeben.⁵² Dabei ist zu beachten, daß nicht nur das ursprünglich ischämische Gebiet nach dem Infarkt geschädigt ist. Es kann zur sogenannten „Infarktexpansion“ durch Auseinanderweichen der geschädigten Muskelfaserbündel, Zellverlust und Ruptur normaler Myozyten kommen, wodurch es zu einer Dilatation im Infarktgebiet kommt, die über die Nekrose hinausgeht.⁷⁴ Außerdem tritt nach dem Infarkt oft ein Umbau des gesamten Herzens zur erneuten Anpassung an die hämodynamischen Anforderungen auf (remodeling). Dies erklärt die niedrigeren Werte für die HEP auch in nicht infarzierten Bereichen. Eventuell liegt auch ein reversibles stunned oder hibernating Myokard vor. Dies kann mit der ³¹P-Spektroskopie nicht beurteilt werden, da der Blutfluß nicht gemessen wird.

Bei kleinen Fallzahlen können schon einzelne Werte zu einer merkbaren Veränderung des Gesamtergebnisses führen. Bei der Auswertung von 50 Patienten konnte der erwartete höhere Wert im Septum nicht mehr

nachgewiesen werden, eine erneute Änderung bei 100 oder mehr Patienten ist möglich.

Von Kienlin et al. fanden eine exzellente Korrelation zwischen den über ^{31}P -CSI ermittelten und den histologischen Infarktgrößen.⁵³ Sie fanden vernachlässigbar geringe HEP-Konzentrationen im Narbengebiet und eine einheitliche Verteilung der HEP im Rest-Myokard, im Widerspruch zu einigen anderen Studien die auch im nichtbetroffenen Myokard einen Abfall feststellten. Auch fanden Yoshiyama et al., daß der Abfall von ATP mit einem Mangel an Adenosin zusammenhängt und nicht direkt proportional zur Ausdehnung des ischämischen Myokardschadens ist.⁵⁴

Yabe et al. fanden in einer 201-TI-kontrollierten Studie bei Gesunden einen Wert von $1,85 \pm 0,28$ für das PCr/ATP; in der Gruppe mit reversiblen Defekt im Thallium-Szintigramm fand sich ein Wert von $1,6 \pm 0,19$, der bei Streß (Übungen) signifikant auf $0,96 \pm 0,28$ abnahm. In der Gruppe mit dem irreversiblen Defekt zeigte sich gegenüber dem Ruhewert von $1,24 \pm 0,3$ kein deutlicher Abfall ($1,19 \pm 0,28$ nach Übungen). Somit könnte eine ^{31}P -Spektroskopie in Ruhe und nach Streß zwischen stunned/hibernating und avital/Narbe differenzieren.⁵⁵

Allerdings zeigt sich schon bei Gesunden ein Abfall des PCr und PCr/ATP unter Dobutamin-Streß. Bei der großen Bandbreite der für Gesunde angegebenen Werte (hier $1,42 \pm 0,18$, unter Streß $1,22 \pm 0,20$) ist also vielleicht die Unterscheidung vital-avital, jedoch nicht geschädigt-vital vs. gesund-vital möglich.⁵⁶ Dies zeigt auch die Notwendigkeit standardisierter Untersuchungsbedingungen für die ^{31}P -Spektroskopie. Um Vergleichbarkeit zu gewährleisten, sollte sichergestellt werden, daß die Patienten unmittelbar vor der Untersuchung keiner körperlichen Belastung ausgesetzt waren.

Zhang et al. fanden eine Korrelation des PCr/ATP mit der EF und mit dem Verhältnis von Narbenfläche/Fläche des linken Ventrikels. War der letztere Wert $>0,24$ entwickelte sich immer eine Herzinsuffizienz. Dabei war das

PCr/ATP bei den Herzen mit Remodelling *und* Insuffizienz in allen, sonst nur in den inneren Wandschichten erniedrigt.⁵⁷

Cramer fand in ihrer Doktorarbeit (an Patienten mit DCM) eine geringere Gesamtsterblichkeit sowie ein geringeres Risiko für den Tod an einer kardiovaskulären Ursache, so daß sie schloß, daß das PCr/ATP zur Vorhersage der Sterblichkeit dienen kann.²⁷

Dies kann hier noch nicht beurteilt werden, da für eine solche Kaplan-Meier-Analyse lange Laufzeiten erforderlich sind. Unter Umständen kann die Überlebensanalyse später bei Vorliegen der Daten der weiteren Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Prospektiv würde man nach der Aussage von Cramer erwarten, daß die als avital klassifizierten Patienten eine höhere Mortalität haben als die anderen.

Eine Pionierarbeit von Weiss et al. 1990 zeigte, daß Patienten mit KHK bereits in Ruhe ein erniedrigtes PCr/ATP gegenüber Kontrollen hatten, das bei Übungen stark abfiel und sich danach nur langsam erholte. Dabei zeigte nur ein Drittel der Patienten Ischämiesymptome. Nach Revaskularisierungsmaßnahmen glich sich das Verhältnis den Probanden an und es war kein Unterschied des Verhältnisses bei Ruhe und Arbeit mehr feststellbar. Schon diese Arbeit zeigte, daß die 31-P-Spektroskopie bereits Stoffwechseleränderungen nachweist, die noch kein klinisches Korrelat haben und die Patienten von auf dieser Basis getroffenen Entscheidungen zur Revaskularisierung profitieren.⁵⁸ Hier erhebt sich die Frage, ob Probandenkollektive nicht zumindest ein Belastungs-EKG erhalten sollten, um weniger Personen mit einer klinisch noch asymptomatischen KHK einzuschließen.

Im Gegensatz dazu fanden Krahe et al. bei ihren Patienten mit DCM und KHK keinen signifikanten Unterschied gegenüber gesunden Kontrollpersonen.⁵⁹

Die ^{31}P -Spektroskopie hat wegen des Nachweises biochemischer intrazellulärer Veränderungen eine höhere Empfindlichkeit als Koronarangiographie, MRI oder Radionukliduntersuchungen. Es kann schon ein Abfall der HEP festgestellt werden, wenn in den genannten Verfahren keine KHK/Infarkt sichtbar sind, d.h. bei passageren Ischämien durch mikrovaskuläre Schäden.⁶⁰ Allerdings führt diese zur Früherkennung vorteilhafte Eigenschaft zu dem Problem, daß erniedrigte HEP per se kein klinisches, behandlungsbedürftiges Korrelat haben müssen. Auch eine Unterscheidung zwischen solch mikrovaskulär bedingtem, KHK-bedingtem oder infarktbedingtem HEP-Abfall bei ischämischer Herzkrankheit ist damit nicht ohne Hinzunahme anderer Verfahren möglich.

Im Vergleich mit dem MRI zeigt sich allerdings eine sehr schlechte Sensitivität der MRS, wobei nur solche Spektren, in denen kein PCr mehr erkennbar war, als avital klassifiziert wurden. Natürlich kann man auch in solche Spektren noch Peaks „hineindefinieren“, was jedoch völlig willkürlich ist. Der Versuch, einen Grenzwert von PCr/ATP als Vitalitätsgrenze zu definieren (z.B. 2 Standardabweichungen vom Mittelwert des Normalkollektives) muß scheitern, da bereits das Normalkollektiv eine hohe Streuung mit einer Standardabweichung von 0,37 aufweist sowie bei der willkürlichen Anfüttung kleiner Peaks mit Flächenintegralen von 100/50 genau das gleiche Verhältnis resultieren würde wie bei deutlichen Peaks von 1000/500. Der Vergleich des im infarzierten Gebiet bestehenden Verhältnisses mit dem Wert im Septum des selben Patienten erscheint ebenfalls nicht sinnvoll, da auch hier die Werte gegenüber Gesunden bereits reduziert sind, und zwar in unterschiedlichem Maße je nach Infarktgröße (direkt betroffene partiell geschädigte Infarkt-Außenbezirke) und funktionellem remodeling des Herzens (indirekter Schaden durch Umbauvorgänge). So könnte ein Patient mit guten Werten im Septum eine signifikante Abweichung des Verhältnisses in der Vorderwand schon bei dort relativ gering erniedrigten Werten haben und trotzdem noch vital sein. Andererseits kann bei schlechten Werten in Septum **und** Vorderwand keine signifikante Abweichung trotz hochgradig geschädigtem Myokard bestehen. Solange man keine Absolutwerte der Metaboliten betrachten kann, sollte daher

meines Erachtens die Entscheidung über die Vitalität anhand „Klar erkennbarer PCr-Peak ja oder nein?“ getroffen werden. Natürlich ist auch diese Entscheidung subjektiv und der Übergang zu Personen mit kleinen Peaks, die wahrscheinlich ein stark geschädigtes, aber nicht avitales Gewebe oder aber ein Mischgewebe aus Narbe und gesunden Zellen haben, fließend. So zeigen offenbar etliche Patienten, bei denen biochemisch noch HEP nachweisbar sind, funktionell bereits eine Avitalität, d.h. keine Kontraktion unter Dobutamin. Es könnte sich hier um Fälle von stunned oder hibernating myocardium handeln. Interessant wäre hier eine erneute Beurteilung bei den Kontrolluntersuchungen, jedoch liegen dafür zu wenig Daten vor.

Ein neuer Ansatz zur Beurteilung der Vitalität könnte die Verwendung des SNR sein, daß einen gleichzeitigen Abfall von PCr und ATP sichtbar macht. Unsere Arbeitsgruppe konnte zeigen, daß das SNR von ATP im nichtinfarzierten Septum sowie in der vitalen infarzierten Vorderwand nicht signifikant erniedrigt ist, während das für die avitalen Patienten zutrifft. Bei diesen könnte also ein $\text{SNR}(\text{PCr})/\text{SNR}(\text{ATP})$ bestimmt werden, während die Bestimmung des PCr/ATP wegen fehlendem PCr nicht mehr möglich ist.⁶¹

5.1.3 Andere Verfahren zur Vitalitätsbeurteilung nach Herzinfarkt^{62,63,64,65,66}

Da Herzinfarkte eine hohe Inzidenz haben und die Unterscheidung von vitalem und avitalem Herzmuskelgewebe entscheidend für die spätere Lebenserwartung und Leistungsfähigkeit, aber auch bedeutend für die Vermeidung unnötiger belastender und teurer weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen ist, wird schon seit langem mit allen möglichen Verfahren versucht, diese Unterscheidung zu treffen. Zur Einordnung der hier untersuchten neuen Technik der ³¹P-MRS sollen kurz die Möglichkeiten und Grenzen der anderen derzeit etablierten Verfahren dargestellt werden:

5.1.3.1. MRI⁶⁷

Es werden entweder anatomische Maße direkt verwendet, wie z.B. die enddiastolische Wanddicke, da der Ventrikel bei einer Nekrose dünner wird;

oder es wird die Dickenzunahme durch Kontraktion mittels Dobutamin-Streß geprüft.

MR-Perfusions-Bildgebung zeigt eine Sensitivität von 72% und Spezifität von 98%, in Kombination mit dem CINE-Imaging und der Wanddickenanalyse bis 100% / 93%.

Baer et al. fanden bei Verwendung der Dobutamin-induzierten systolischen Wandverdickung > 2 mm eine Sensitivität von 89%, Spezifität 94%, bei Verwendung der enddiastolischen Wanddicke > 5,5 mm 92% / 56%.⁶⁸

Sandstede et al. fanden bei Imaging – Untersuchungen an dem auch für diese Arbeit betrachteten Patientenkollektiv, daß Infarktpatienten, die unter Dobutamin eine verbesserte Wandbewegung im Infarktgebiet zeigten, nach Revaskularisierung ein niedrigeres enddiastolisches Volumen und eine höhere Ejektionsfraktion aufwiesen. Somit kann ein Dobutamin-Streß-MRI nach dem Infarkt zur Vorhersage des Benefits von einer Revaskularisierungsmaßnahme dienen.⁶⁹

Als weiteres neues Verfahren steht das MR-tagging zur Verfügung. Dabei handelt es sich um eine Form des Dobutamin-MRI, bei dem durch die Unterteilung des Bildes in viele kleine Segmente diese getrennt beurteilt werden können. Dabei zeigt nach einem Infarkt dysfunktionales Myokard ein höheres segment shortening als gesundes Gewebe.

5.1.3.2. Streß-Echo

Die Dobutamin-Echokardiographie hat eine niedrigere Sensitivität (74% versus 89%) und höhere Spezifität (95% versus 48%) als die TI-Szintigraphie für die Vorhersage der funktionellen Erholung nach Revaskularisierung bei Herzinfarkt.⁴² Gewebsvitalität wird jedoch nur in 31% dyssynergischer Segmente erkannt. Es besteht eine Konkordanz von 81% gegenüber dem MRI für die Vitalitätsbeurteilung.

Außerdem wird die Anwendung des Farbdopplers auf die Gewebeuntersuchung ausgedehnt. Das Harmonic Power Doppler Imaging (HPDI) zeigt eine Konkordanz von 83% zum 99m-Tc-MIBI-SPECT. Die Ergebnisse von 2D-Echokardiographie mit Dobutamininfusion waren für 79% der myokardialen Segmente konkordant mit PET-Untersuchungen.⁴¹

Neben der Beurteilung der Kontraktilität unter Dobutamin kann auch einfach die enddiastolische Wanddicke verwendet werden, da eine Myokardnekrose mit Wandverschmälerung einhergeht. Eine EDWD > 5,5 mm hatte eine Sensitivität von 94% und Spezifität von 48%. Dabei ist die Echokardiographie ebenso genau wie das Dobutamin-MRI : 92 / 56%, siehe oben (Baer et al.⁶⁸).

5.1.3.3. ²⁰¹Thallium-Szintigraphie

Es wird die Speicherung des radioaktiven Thalliums untersucht. Avitale Gewebe zeigen keine Anreicherung. Schulz et al.⁷⁰ fanden bei einem Schwellenwert von 50% TI-201-Aufnahme einen positiven Vorhersagewert von 0,73 und einen negativen Vorhersagewert von 0,86 für die Vitalitätsbestimmung.

Die Verbesserung der Wandbewegung wird besser erkannt als in der Echokardiographie (Sensitivität 76%, nach anderen Autoren bis 91% gegenüber Koronarangiographie), jedoch ist die Spezifität geringer (45%). Deshalb ist die Dobutamin-Echokardiographie zur Beurteilung der funktionellen Erholung besser geeignet. Die Vitalität von dysfunktionalen Segmenten (d.h. hibernating oder stunned myocardium) wird aber in 65% erkannt.

5.1.3.4. ^{99m}Tc-Sestamibi-SPECT

87% Sensitivität für die Vorhersage der funktionellen Erholung akinetischer oder dyskinetischer Segmente gegenüber der Radionuklid-Angiographie.

Anstatt MIBI kann auch Furifosmin mit einer Konkordanz von 82% für hypokinetische Regionen und 83% für akinetische oder dyskinetische Regionen mit dem 201-TI-Imaging bei der Beurteilung der Vitalität eingesetzt werden.

5.1.3.5. Fettsäure-Szintigraphie, z.B. 9-MPA, IPPA

Langkettige Fettsäuren sind ein Haupt-Energiesubstrat für das Herz. Ihre Aufnahme in die Zellen hängt von deren Vitalität und vom Blutfluß ab.

Es werden Bilder 10 und 60 min nach Marker-Injektion angefertigt. Ischämische Gebiete nehmen weniger Marker auf und geben ihn langsamer wieder ab als normale. Das heißt avitale Gebiete speichern geringer als solche, die geschädigt, aber noch vital sind. Zur Entscheidung über die Vitalität ist jedoch bisher der Vergleich mit Perfusion über Tc-MIBI-SPECT oder mit der

Wandbewegung über Dobutamin-Echo erforderlich. 90% der Segmente mit einem Mißverhältnis von Perfusion und Fettsäure-Aufnahme wurden mit dem Dobutamin-Streßecho als vital bestätigt.

Das Verfahren scheint aber besser für die Vitalitätsdiagnostik geeignet als Thallium-Szintigraphie oder alleinige Technetium-Szintigraphie und hat zudem eine geringere Strahlenexposition als diese Verfahren. Die Durchführung ist auch bei nicht maximal belastbaren Patienten möglich, Medikamente müssen nicht abgesetzt werden.⁷¹

5.1.3.6. ¹⁸F-FDG PET^{72,73}

Die Aufnahme radioaktiv markierter Glukose wird bestimmt. Man läßt die Patienten über Nacht fasten, dann erhalten sie 25-50 g normale Glukose und 5mCi ¹⁸F-FDG, 30 min danach beginnen die Aufnahmen. Gleichzeitig muß die Perfusion untersucht werden. Tritt eine normale Glukoseaufnahme bei verminderter Durchblutung auf, weist dies auf vitale Zellen in einem ischämischen Gebiet hin, d.h. die Patienten profitieren von Revaskularisierung. Die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit für die Verbesserung der regionalen Wandbewegung nach Revaskularisierung war 88% mit ^{99m}Tc-MIBI-SPECT als Standard. Es besteht eine 78%ige Konkordanz zur DSE und eine Übereinstimmung in 90% zum Thallium-SPECT bezüglich der Vitalitätsbeurteilung. Die Erholung der Funktion asynergischer Segmente nach Revaskularisierung kann in höchstens 85% richtig vorausgesagt werden.

5.2 Klappenersatz bei Aortenklappenvitien: Indikationsstellung und Verlaufskontrolle

5.2.1 Gegenwärtiger Stand, Problemstellung

Zu einer Aortenklappenstenose kommt es durch bikuspidale Anlage der Klappe, in einem Viertel der Fälle postinflammatorisch und in einem mit dem Alter wachsenden Anteil durch degenerative Prozesse. Auch die Klappeninsuffizienz kann durch kongenitale Fehlbildung, rheumatische und infektiöse Endokarditis

bedingt sein, außerdem kommt sie bei chronischen Entzündungen wie M.Crohn und SLE vor.⁷⁴

In Deutschland werden im Jahr über 8600 Aortenklappenersatzoperationen durchgeführt, davon waren 1997 61 % Kunstklappen und 36 % tierische Bioklappen. Die Mortalität der Operation lag bei 3,8%.⁷⁵ Angesichts der Häufigkeit ist es erstaunlich, wie wenig zu neuen Ansätzen bei der Indikationsstellung geforscht wird, wenn man sich die Problematik vergegenwärtigt:

Manche Patienten tolerieren ein Aortenklappenvitium für viele Jahre ohne Beschwerden bei normaler Lebenserwartung, so daß selbst eine Operation mit geringem Risiko nicht gerechtfertigt erscheint. Ist die linksventrikuläre Dysfunktion erst einmal symptomatisch geworden, verschlechtert sich der Zustand schnell: Nach Erfahrungen von Ross⁷⁶ sterben 50% der Patienten mit hämodynamisch signifikanter Stenose innerhalb von vier Jahren. Nach einem Klappenersatz liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 88%.⁷⁷ In den ersten fünf Jahren haben weniger als 5 % der Patienten Komplikationen (Abszesse, paravalvuläres Leck, Degeneration der Klappe)⁷⁸. Die erhöhte linksventrikuläre Masse nimmt dann innerhalb der nächsten anderthalb Jahre ab, normalisiert sich jedoch nicht vollständig.⁷⁴ Somit ist es wichtig, den Klappenersatz nicht zu früh, d.h. erst dann, wenn die Lebenserwartungskurven mit bzw. ohne Operation auseinanderzuweichen beginnen, aber auch nicht zu spät, d.h. vor der Entwicklung von klinisch manifester linksventrikulärer Dysfunktion, durchzuführen. Wie kann man aber diesen Zeitpunkt bestimmen ?

5.2.2 Indikation zum Aortenklappenersatz

Wie oben erläutert, kann man nicht abwarten, bis der Patient schwere klinische Symptome wie Angina pectoris, Synkopen, Herzrhythmusstörungen oder Zeichen der Linksherzinsuffizienz aufweist. Auch, wenn man nach der Herzgröße geht, kommt die Intervention ein bis zwei Jahre zu spät⁷⁹, denn eine schon eingetretene Dilatation beeinträchtigt das postoperative Ergebnis. Eine kleine Studie zur Verlaufsbeobachtung von 11 Patienten mit AKS *ohne* Operation über 4 Jahre zeigt eine Volumenzunahme von $0,13 \pm 0,42 \text{ ml/m}^2$ pro

Monat, eine Zunahme des Gradienten an der Klappe von $0,66 \pm 0,57$ mmHg/Monat und eine Abnahme des Klappenöffnungsflächenindex von 0,45 auf $0,35 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ im Beobachtungszeitraum.⁸⁰ In Ermangelung besserer Kriterien gilt derzeit eine Kombination aus anatomischen Maßen und Größen zur Beschreibung der Dynamik der Herzarbeit⁷⁶. Als Operationsindikation für die Aortenklappeninsuffizienz gelten:

- ✓ enddiastolischer Durchmesser > 75 mm
- ✓ endsystolischer Durchmesser > 55 mm
- ✓ fractional shortening < 25 %
- ✓ Ejektionsfraktion < 40 %
- ✓ Ventrikelradius/Wanddicke > 3,8

Die Maße werden mittels der Echokardiographie oder der MR – Bildgebung bestimmt. Auch sie sind umstritten, denn obwohl bei manchen Patienten mit schweren Symptomen nach der Operation eine erstaunliche Rückbildung der Dilatation beobachtet wird, zeigt doch die Hälfte der Patienten mit einem der ersten beiden Kriterien eine nach der OP persistierende Dilatation. Die Überlebensrate von Patienten mit einem linksventrikulären endsystolischen Durchmesser von > 55 mm und einer Verkürzungsfraktion von < 25 % war nur 70 % nach 2,5 Jahren verglichen mit einer Überlebensrate von über 90% in der Gruppe ohne diese Befunde (Daniel et al. 1985⁸¹). Dies läßt die Operation zu einem früheren Zeitpunkt wünschenswert erscheinen.

Für die Aortenklappenstenose nimmt man bei folgenden Kriterien Operationswürdigkeit an:

- ✓ Öffnungsfläche < $0,75 \text{ cm}^2$ oder
- ✓ Öffnungsfläche < $0,6 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ Körperoberfläche
- ✓ maximaler Gradient an der Klappe > 50 mm Hg

Hier erfolgt die Untersuchung mittels Herzkatheter oder Echokardiographie, wobei der Doppler bei milden Stenosen den Schweregrad gegenüber dem Herzkatheter überschätzt. Im MR-Imaging kann dagegen die Klappenöffnungsfläche nicht bestimmt werden, sondern nur der Jet, der von der Öffnungsfläche *und* dem Druckunterschied abhängt, dies liefert nur sehr

ungenauere Werte, die nicht mit den im Herzkatheter ermittelten korrelieren, somit ist die MR-Bildgebung hier bisher nicht Verfahren der Wahl.⁸²

Ein neuartiger Ansatz ist der Versuch, den Energiestoffwechsel in seiner Reaktion auf das Klappenitium zu beurteilen. Man möchte Kriterien entwickeln, die eine Operation bereits vor der pathologischen Herzvergrößerung, die als Kompensationsversuch (Hypertrophie) bzw. Folgeschaden (Dilatation) erfolgt, ermöglichen, nämlich bereits dann, wenn zu erkennen ist, daß der normale Energiestoffwechsel nicht aufrechterhalten werden kann.

5.2.3 Bisherige Studien im Vergleich mit den eigenen Ergebnissen

Die Vermutung, daß ein belastungsinduziertes Mißverhältnis zwischen Sauerstoffverbrauch des hypertrophierten Herzens und Angebot bei normaler Blutversorgung, also wiederholte passagere Ischämien die Ursache für ein erniedrigtes PCr/ATP bei LVH sein könnte, wurde durch eine Arbeit von Bache et al. widerlegt, die die HEP, aber auch Deoxymyoglobin an Hunden mit ligierter Aorta ascendens unter Katecholaminstress untersuchten und keinen Hinweis auf Sauerstoffmangel (dMb) fanden.⁸³

Erniedrigte Werte für HEP finden sich also bei jeder Schädigung der Herzmuskelzelle, unabhängig von der Ätiologie. Dies konnte bei den verschiedensten Herzerkrankungen nachgewiesen werden, der genaue biochemische Mechanismus im Einzelfall ist jedoch unklar.

Zhang et al. (2000) führten eine Hundestudie mit Ligatur der Aorta ascendens durch. Durch die somit erzeugte Aortenstenose kam es zur Druckbelastung mit linksventrikulärer Hypertrophie. Es fand sich eine Abnahme der HEP schon in Ruhe (ATP -42%, PCr -58%, PCr/ATP -32% gegenüber Gesunden), diese war nicht durch Minderperfusion bedingt. Im Gegensatz zu volumenbelasteten Herzen zeigte sich hier aber auch eine weitere Abnahme der HEP bei Frequenzerhöhung durch elektrische Stimulation oder Dobutamin, das heißt,

konzentrisch hypertrophierte Herzen sind anfällig für eine subendocardiale Minderperfusion unter Belastung.⁵¹ Bei Gesunden ändert sich dagegen das PCr/ATP unter Belastung nicht.⁸⁴

Conway et al stellten eine Verminderung des PCr/ATP gegenüber Kontrollen um 27% fest.⁸⁵ Bei der hier durchgeführten Studie lag der PCr/ATP Abfall gegenüber dem Normalkollektiv bei 18,1%.

Eine frühe Studie von Neubauer et al. 1993 an 15 Patienten, von denen 8 eine höhergradige Aortenklappeninsuffizienz und 4 eine Aortenklappenstenose, 3 ein kombiniertes Vitium hatten, ergab einen Gesamt-Wert von $1,64 \pm 0,36$ gegenüber $2,0 \pm 0,36$ bei Kontrollen, wobei die Patienten mit Stenose günstigere Werte ($1,76 \pm 0,35$) aufwiesen als die Patienten mit einer Klappeninsuffizienz ($1,29 \pm 0,16$).⁸⁶

Da einige der in diese Studie aufgenommenen Patienten leider keine reine Stenose, sondern ein kombiniertes Vitium hatten, ist dadurch ein etwas niedrigerer Mittelwert zu erwarten.

Eine Zwischenauswertung unserer Studie anlässlich des 13. ESMRMB-Treffens 1998 ergab ein PCr/ATP von $1,72 \pm 0,31$ bei den 15 gesunden Probanden, für die 5 Patienten (2 mit Stenose, 3 mit Insuffizienz) mit Aortenklappenfehler ergab sich ein Wert von $1,14 \pm 0,21$ vor dem Klappenersatz und $1,36 \pm 0,18$ danach.⁸⁷

Eine Auswertung von 10 anderen Patienten 2000 ergab Werte von $0,8 \pm 0,25$ vor und $1,28 \pm 0,22$ nach AKE. Nach AKE änderte sich auch bei Metallprothesen die Linienbreite nicht wesentlich (10,5 vs. 10,8Hz), dies ist ein Hinweis auf eine ungestörte Magnetfeldhomogenität.⁸⁸

Beyerbacht fand in einer im Juni 2001 publizierten Studie⁸⁹ an 18 Männern mit AKS ein PCr/ATP von $1,24 \pm 0,17$ vor der Operation und $1,47 \pm 0,14$ bei 9 von diesen Patienten, bei denen eine postoperative Kontrolle nach 40 Wochen durchgeführt wurde. Das PCr/ATP-Verhältnis vor der Operation korrelierte dabei signifikant mit der linksventrikulären diastolischen Funktion. Das nach der Operation signifikant angestiegene PCr/ATP unterschied sich nicht mehr von dem der gesunden Probanden ($1,43 \pm 0,14$).

Bei den jetzt 21 ausgewerteten Patienten ergaben sich ähnliche Werte von 1,13 vor und 1,40 nach dem Klappenersatz.

Der beobachtete Unterschied in der ersten Untersuchung LUISE-AMARES könnte darauf zurückzuführen sein, daß bei der Auswertung der ersten Patienten mit LUISE noch nicht so viel Erfahrung vorlag wie später (während das für das weitgehend automatisch arbeitende AMARES kaum eine Rolle spielen dürfte). Da aber alle Auswertungen gegengezeichnet wurden und der Unterschied sehr deutlich ist, ist es auch möglich, daß tatsächlich ein Unterschied zwischen den Ergebnissen, die mit den verschiedenen Verfahren erhalten werden, besteht, der jedoch nur hier erfaßt werden kann, da die ohnehin geringe Fallzahl von 21 bei allen anderen Vergleichen nicht mehr erreicht wird (14 Patienten hatten eine postoperative Untersuchung, nur fünf eine weitere Nachkontrolle). Bei den Verfahren LUISE und AMARES muß auch immer mit einer Blutkontamination gerechnet werden, die auch zu veränderten Werten führt. Bei den Männern sind sowohl PDE (um 94%) als auch γ -ATP (um 56%) größer als bei den Frauen. Dies läßt sich durch die größere Herzgröße bei Männern erklären, wobei bei Radiusvergrößerung bei einem eiförmigen Gebilde (Herz) die Oberfläche (Muskel, in dem das γ -ATP ist) weniger wächst als das Volumen (Blut mit PDE), dadurch kommt es zu einem größeren PDE/ γ -ATP bei Männern. Außerdem ist bekannt, daß Frauen mit AKS meist normale linksventrikuläre Funktion bei einem kleinen, dickwandigen Ventrikel mit konzentrischer Hypertrophie zeigen, während Männer zu einer exzentrischen Hypertrophie mit ventrikulärer Dilatation neigen.⁷⁴

Die Untersuchung des gleichen Patientenkollektives mit dem MR-Imaging ergab nach 3 Monaten einen signifikanten Anstieg der EF sowie einen Abfall von linksventrikulärer Masse, Massenindex und endsystolischer Wanddicke, jedoch ohne Normalisierung. nach 12 Monaten unterschieden sich Wanddicke und Masse nicht mehr von den Kontrollen, der Massenindex war jedoch nicht normalisiert und die Dilatation (Volumen) zeigte kaum einen Rückgang. Dies sind Hinweise darauf, daß auch nach der Operation noch Einschränkungen in

der Funktion und damit vermutlich auch im Energiestoffwechsel bestehen und die postoperative Erholung der Herzfunktion ein langsamer Prozeß ist. Studien mit Langzeit-Beobachtung von Monrad und Villari konnten zeigen, daß die Veränderungen noch bis zu 10 Jahren nach dem Aortenklappenersatz nachweisbar waren.⁹⁰

5.3 Vergleich der Auswertungsverfahren

Einige Studien weisen darauf hin, daß bei Herzerkrankungen sowohl PCr als auch ATP verändert sein können, z.B. fanden Nascimben et al. ein spektroskopisch gegenüber Gesunden um 25% vermindertes Verhältnis von PCr/ATP bei Herzinsuffizienten, während biochemisch eine Creatinverminderung um 50% festgestellt wurde, die rechnerisch also eine 50%-Abnahme des Verhältnisses nach sich ziehen würde, wenn ATP konstant bliebe.⁹¹ Eine solche gleichzeitige ATP-Änderung kann aber spektroskopisch nur festgestellt werden wenn die Absolutkonzentrationen der Metabolite ermittelt werden können. Dies war nur bei wenigen der in der Literatur dargestellten Studien möglich und gelingt auch hier nur mit dem neuesten der hier verwendeten Verfahren, SLOOP.

Die Verfahren unterscheiden sich wesentlich in ihrem Arbeitsaufwand. Für LUISE war mit mindestens einer halben Stunde, bei schwieriger Basislinienkorrektur, mehrfacher Voxelperschiebung und schlechten Spektren mit schwieriger Anfittung bis zu anderthalb Stunden zu rechnen. Für AMARES mußte ebenfalls das Voxel angegeben werden (5-10 min), danach erfolgte nur die Peakauswahl, während der Fit automatisch vorgenommen wurde, dies dauerte weitere 5-10 Minuten. Die Einzeichnung der anatomischen Kompartimente für die SLOOP-Auswertung erforderte mindestens 2 Stunden. Im übrigen entstand ein hoher zusätzlicher Zeitaufwand durch technische Probleme. Für die klinische Routine kosten also alle Verfahren unabhängig vom Ergebnis noch viel zu viel Zeit. Diese müßte durch eine automatisierte Voxel/Kompartimentauswahl eingespart werden.

Während bei AMARES nur die Lage des Voxels und der Peaks, nicht aber deren Größe subjektiv bestimmt wird, sind die Peakanfittung bei LUISE sowie das Einzeichnen der Kompartimente, aus denen bei SLOOP die Metabolitkonzentrationen ermittelt werden, vom Auswerter und seiner Erfahrung abhängig. Es ist bei letzteren also eine längere Einarbeitungszeit nötig und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist geringer.

Die Ergebnisse der 3 Verfahren sollten sich theoretisch, da sie das gleiche messen, nicht unterscheiden. Dies trifft bei den Infarktpatienten zu, während sich bei den Klappenersatz-Patienten die mit LUISE und AMARES gewonnenen Ergebnisse der 1. Untersuchung signifikant unterscheiden, hinweisend auf die eingeschränkte Reliabilität und Objektivität der Verfahren, die einen sinnvollen Vergleich der Ergebnisse mit anderen Untersuchern erschweren. Dabei zeigt sich, daß LUISE den wahren Wert eher unter- und AMARES ihn überschätzt.

Das SLOOP-Verfahren brachte die entscheidenden Vorteile einer Absolutquantifizierung bei anatomisch geformten Voxeln und daraus resultierender geringer Kontamination. Dies ist eine Weiterentwicklung der auf externen Referenzen („Phantom“) beruhenden Ansätze. Als Nachteil muß die immer noch große erforderliche Voxelgröße angesehen werden, außerdem darf an den Einstellungen zwischen Phantommessung und Patientenmessung nichts verändert werden, das Phantom nicht bewegt werden. Auch ist ein großer Aufwand an manueller Nachbearbeitung erforderlich, der das Verfahren für die klinische Routine ungeeignet macht. Andere Verfahren sind die Verwendung des ^1H -Peaks als interne Referenz und die Bildung sogenannter „Institutseinheiten“, d.h. die Angabe der Patientenwerte als Bruchteile der als Standard gesetzten Werte der Normalpersonen. Dies ist jedoch immer nur auf das gleiche Gerät bezogen möglich und liefert somit keine allgemein vergleichbaren Werte, auch erhält man keine wirklichen Absolutkonzentrationen. Ein vielversprechender Ansatz von Barantin verwendet ein elektronisch erzeugtes NMR-Spektrum, das eingestrahlt und in der gleichen Messung wieder aufgenommen wird wie das untersuchte Spektrum. Hier ist also keine externe Referenz mehr nötig.⁹²

Die hier für 20 Infarktpatienten mit SLOOP ermittelten Werte für PCr ($4,94 \pm 2,07$) und γ -ATP ($3,77 \pm 1,32$) liegen deutlich niedriger als ebenfalls mit SLOOP ermittelte Werte an Probanden ($7,9 \pm 2,2$ bzw. $4,8 \pm 0,6$ mmol/kg, mit nOe)²⁵ und die von Bottomley ebenfalls mit 3D-CSI ermittelten Werte ($11,0 \pm 2,7$ bzw. $6,9 \pm 1,6$ mmol/kg).⁴⁹

6 Zusammenfassung und Ausblick

6.1. Vergleich von Zielstellung und Ergebnissen

Im Folgenden soll kurz dargestellt werden, inwieweit in dieser Arbeit die in der Einleitung geschilderten Zielstellungen erreicht wurden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war

- a) die Untersuchung eines Patientenkollektives vor und drei Monate sowie ein Jahr nach Aortenklappenersatz, d.h. von Patienten, bei denen eine globale Linksherzerkrankung vorliegt. Es sollte herausgefunden werden, ob sich aus dem Energiestatus vor der Operation auf deren Erfolg rückschließen lässt und man somit Empfehlungen für den Zeitpunkt des Klappenersatzes aus einer ³¹P - MRS ableiten kann. Damit sollte erstmals eine quantitative Beurteilung des Metabolismus bei Herzklappenvitien sowie eine Korrelation der so

ermittelten Parameter mit dem klinischen Zustand der Patienten vor und nach der Operation versucht werden.

Es wurden 21 Patienten mit Aortenklappenvitien untersucht, für 14 davon lagen auch die Werte der ersten Kontrolle nach einem Vierteljahr und für 5 die Werte nach einem Jahr vor. Aortenklappenvitien führen zu einer globalen Herzerkrankung (hier überwiegend linksventrikuläre Hypertrophie bei Klappenstenose). Dies vereinfacht die spektroskopische Untersuchung. Es wurde eine quantitative Untersuchung des Energiestoffwechsels des Herzens dieser Patienten durchgeführt. Dabei ergaben sich Hinweise darauf, daß die Patienten um so mehr von der Operation profitieren, je schlechter ihre präoperativen Werte waren. Es konnte jedoch kein Parameter als Kriterium für den besten Operationszeitpunkt etabliert werden. Hierzu ist die Beurteilung der Nachkontrollen sowie generell eines größeren Patientenkollektives abzuwarten.

b) Das zweite Patientenkollektiv bildeten Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten hatten, d.h. mit einer regionalen Herzschädigung. Sie wurden vor und ein halbes Jahr nach Therapie durch PTCA oder Bypass-Operation untersucht. Ziel war die Beurteilung der Untersuchung auf ihre Zuverlässigkeit bezüglich der Unterscheidung von vitalem und avitalem Herzmuskel im Infarktbereich. Diese ist wichtig für die Entscheidung, ob die Patienten von einer Operation profitieren können oder nicht.

In dieser Studie wurden 50 Patienten untersucht, absolut eine geringe Anzahl, verglichen mit den Größen der bislang publizierten Studien jedoch eine sehr große Studie. Der Vergleich zwischen infarzierten und nichtinfarzierten Arealen mittels MRS sowie die quantitative Beurteilung metabolischer Schäden bei einem Infarkt wurde hier erstmalig durchgeführt. Dabei zeigte sich eine signifikante Unterscheidung der Absolutwerte von Patienten und Probanden. Ein Kriterium für die

Unterscheidung zwischen avitalem und hibernating oder stunned myocardium konnte hier noch nicht gefunden werden, offensichtlich reicht hierfür das einfache Verhältnis PCr/ γ -ATP nicht aus. Eventuell kann eine Kombination von Parametern gefunden werden. Im Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen des Goldstandards, d.h. den Dobutamin-Streß-MRI Untersuchungen wies die Spektroskopie eine Sensitivität von 47,1% gegenüber dem Goldstandard auf. Dies liegt unter anderem daran, daß bei der MRI-Untersuchung einzelne Segmente beurteilt werden konnten, während die Beurteilung einer regionalen Herzerkrankung aufgrund der geringen Ortsauflösung der Spektroskopie noch Schwierigkeiten bereitet. Sollte es in Zukunft möglich sein, SLOOP-Spektren aus einzelnen Herzsegmenten zu erhalten, könnte sich dieser Wert verbessern.

c) Die gemessenen ^{31}P -Spektren wurden mit 3 verschiedenen Auswertungsprogrammen, LUISE, AMARES und SLOOP untersucht. Die so gewonnenen Ergebnisse sollten verglichen und die Verfahren hinsichtlich Leistungsfähigkeit/Genauigkeit, Durchführbarkeit und Nutzen verglichen werden.

Im Vergleich der drei Auswertungsverfahren stellte sich Folgendes heraus:

Kriterium	LUISE	AMARES	SLOOP
einfache Handhabung/Erlernbarkeit	++	+++	+
regionale Herzbeurteilung	++	++	+
Vergleichbarkeit der Ergebnisse	+	++	+++
geringer Zeitaufwand	++	+++	+

Abbildung 6-1: Vergleich der 3 Auswertungsverfahren

Das während der Laufzeit dieser Arbeit entwickelte SLOOP-Verfahren brachte den Durchbruch zur Absolutquantifizierung. Damit wird eine Vergleichbarkeit der von zu verschiedenen Zeitpunkten, von verschiedenen Patienten und unterschiedlichen Arbeitsgruppen gewonnenen Daten ohne Korrekturfaktoren möglich. Die Güte der damit ermittelten Werte zeigt sich unter anderem darin, daß nur mit den SLOOP-Werten signifikante Ergebnisse im Vergleich mit den MRI-Daten erzielt werden konnten. Dies liegt an der Tatsache, daß bei den anderen Verfahren eine zu große Streuung der Werte auftritt. Im Vergleich der drei Auswertungsverfahren liefert aber derzeit AMARES am schnellsten und einfachsten verwertbare Daten.

6.2. Anmerkungen zur allgemeinen Situation der ³¹P-Spektroskopie

Bisher wurden in den aus der Literatur bekannten wie auch in den hier vorliegenden Studien pro Krankheitsentität nur sehr wenige Patienten (ca. 5-50) untersucht, dadurch wird die statistische Auswertbarkeit und die Aussagekraft der Ergebnisse grundlegend eingeschränkt. Zudem konnten oftmals nur die Verhältniswerte der Metaboliten bestimmt werden, größere Studien mit der jetzt möglichen Absolutquantifizierung stehen noch aus. Außerdem müßten die Untersuchungsbedingungen und die Korrekturfaktoren standardisiert werden, um die Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen vergleichen zu können. Weitere Schwierigkeiten/Nachteile der MR-Spektroskopie, die einer breiten klinischen Anwendung derzeit noch entgegenstehen sind:

- die lange Untersuchungszeit von 30-45 min
- der geringen Sensitivität der Methode
- Einschränkung der räumlichen Auflösung (große Voxel 20-30 cm³)⁹³

- hohe Kosten (ca. 1000 DM/MR-Untersuchung - dies trifft aber auch auf die MR-Bildgebung zu)
- hoher Zeitaufwand für die Auswertung (ca. 15 min-2h, je nach Fragestellung)
- mangelnde Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch fehlende Standardisierung
- fehlende oder gegenüber etablierten Verfahren bislang keine verbesserte Aussagefähigkeit für wichtige klinische Fragestellungen → endgültige Bedeutung des Verfahrens noch nicht geklärt
- bisher schwierige Rekrutierung größerer homogener Patientenkollektive

Dies bedingt, daß die ^{31}P -Spektroskopie in den nächsten Jahren wohl keine Bedeutung für die klinische Routine erlangen wird. So ist denn der verhaltene Optimismus jenes Artikels von Neubauer et al. „Die klinische Bedeutung der MR-Spektroskopie des Herzens ist noch nicht abzuschätzen, möglicherweise hat die Methode bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz in Zukunft ein hohes diagnostisches wie auch prognostisches Potential.“²¹ heute eher einem durch die aufgetretenen Probleme ernüchterten Blick gewichen: „Zusammenfassend ist die MR-Spektroskopie des Herzens eine Methode, für die noch zahlreiche technische Herausforderungen gelöst werden müssen. Sie bietet sich augenblicklich an, um eine Vielzahl von wissenschaftlichen Fragestellungen zum Myokardstoffwechsel im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien zu untersuchen. Wenngleich sich Herzinsuffizienz-, Vitien- und KHK-Diagnostik als Anwendungsgebiete abzeichnen, existieren momentan noch keine klinischen Indikationen für die Anwendung der MR-Spektroskopie in der kardiologischen Routine.“(Neubauer, 2000)⁹³

Aktuelle Entwicklungen, deren Potential noch nicht voll abschätzbar ist, sind die Arbeit an einer besseren Ortsauflösung für das SLOOP-Verfahren, das dann auch für die Beurteilung regionaler Herzerkrankungen besser eingesetzt werden kann, die Entwicklung der ^1H -Spektroskopie sowie das AW-CSI (Acquisitions-gewichtetes Chemical Shift Imaging, mit dem die Ortsauflösung

bei geringerer Kontamination erhöht werden soll. Dadurch würde auch die Hinterwand erstmals beurteilbar).

Gegenwärtig gibt es Versuche, den ^{31}P -Kern trotz seiner geringen Konzentration auch für die MR-Bildgebung einzusetzen. Damit könnte ein Abfall des PCr direkt an der Bildintensität nachgewiesen werden. Die aufwendige Ermittlung des PCr/ATP würde entfallen, das SNR wird bei diesem Verfahren gegenüber dem ^{31}P -3D-CSI um 300-400% erhöht.⁹⁴ Bei höheren Feldstärken von z.B. 4 Tesla ist auch eine Reduktion der Voxelgröße von derzeit 25 cm^3 bis auf 8 cm^3 und potentiell auch noch weiter möglich, wodurch eine differenziertere Betrachtung einzelner Herzabschnitte möglich würde.⁹⁵

Nur, wenn es gelingt, die Auflösung, die Sensitivität und Spezifität, die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen und den Zeitaufwand für die Auswertungen deutlich zu vermindern, wird die ^{31}P -MRS Bedeutung in der klinischen Routine erlangen können.

7 Anhang

7.1 Aufbereitung der Rohdaten

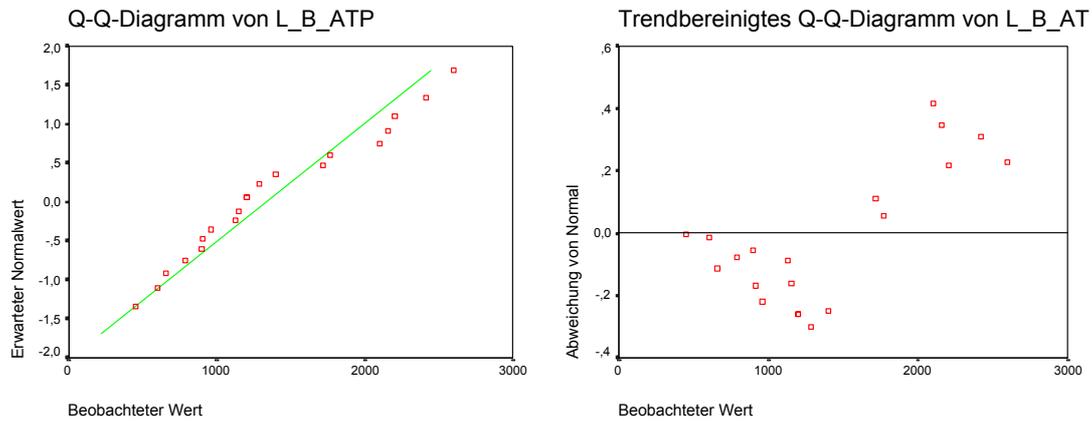


Abbildung 7-1: Test auf Normalverteilung für die Werte von β -ATP bei der ersten Untersuchung, ausgewertet mit LUISE; die Irrtumswahrscheinlichkeit für das Zurückweisen der Normalverteilungshypothese ist 0,283 im Shapiro-Wilks-Test, d.h. eine Normalverteilung darf angenommen werden

7.2 AKE

Verlauf PCr/Gamma-ATP AMARES

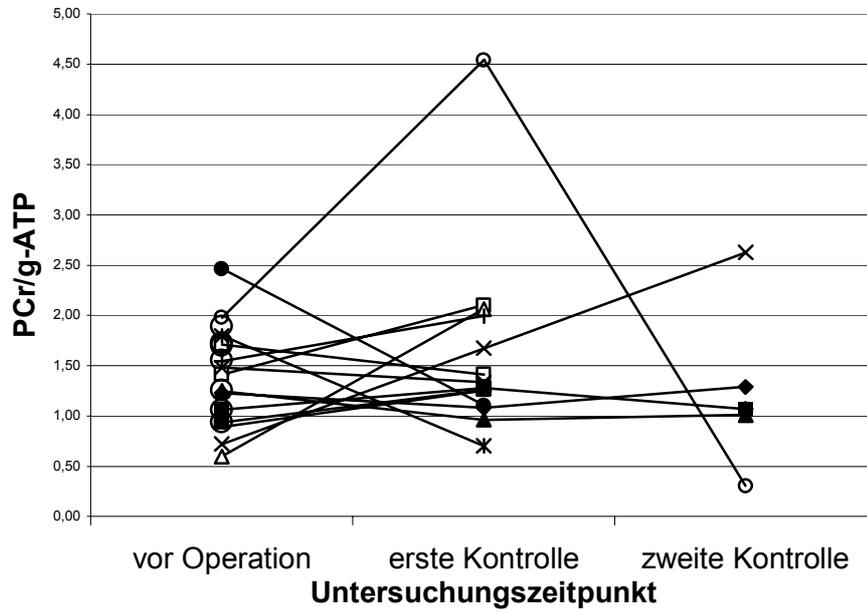


Abbildung 7-2: Verlauf PCr/ γ -ATP AMARES

Tabelle 7-1: Deskriptive Statistik für das bei den drei US mit den verschiedenen Auswertungsverfahren erhaltene PCr/ γ -ATP

Variable PCr/ γ -ATP in	Fall- zahl	Mittelwert \pm SW	Minimu m	Maximum
LUISE 1. US	21	1,13 \pm 0,42	0,66	1,90
LUISE 2. US	14	1,40 \pm 0,33	1,00	2,03
LUISE 3. US	5	1,36 \pm 0,47	1,00	1,96
AMARES 1. US	21	1,39 \pm 0,46	0,66	1,90
AMARES 2. US	14	1,63 \pm 0,94	0,70	4,54
AMARES 3. US	5	1,26 \pm 0,85	0,31	2,63
SLOOP 1. US	9	1,29 \pm 0,35	0,98	2,10
SLOOP 2. US	4	1,61 \pm 0,62	0,96	2,26
SLOOP 3. US	4	1,22 \pm 0,62	0,41	1,92

Tabelle 7-2: Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der verschiedenen Auswertungsverfahren

Korrelationen

		LIVMASSE	LVEDV	LVESV	EF	SV	HZV	HI	PCr/gATP korr. LUISE	PCr/gATP korr. VARPRO
LIVMASSE	Korrelationskoeffizient	1,000	,535*	,453*	-,142	,580**	,498*	,458	-,410	-,452*
	Sig. (2-seitig)	,	,012	,039	,540	,007	,030	,065	,065	,040
	N	21	21	21	21	20	19	17	21	21
LVEDV	Korrelationskoeffizient	,535*	1,000	,881**	-,482*	,573**	,415	,253	-,480*	-,324
	Sig. (2-seitig)	,012	,	,000	,027	,008	,077	,327	,028	,152
	N	21	21	21	21	20	19	17	21	21
LVESV	Korrelationskoeffizient	,453*	,881**	1,000	-,802**	,273	,126	-,027	-,416	-,318
	Sig. (2-seitig)	,039	,000	,	,000	,244	,609	,918	,060	,160
	N	21	21	21	21	20	19	17	21	21
EF	Korrelationskoeffizient	-,142	-,482*	-,802**	1,00	,224	,300	,302	,370	,182
	Sig. (2-seitig)	,540	,027	,000	,	,342	,212	,239	,099	,430
	N	21	21	21	21	20	19	17	21	21
SV	Korrelationskoeffizient	,580**	,573**	,273	,224	1,00	,887**	,735**	-,026	-,102
	Sig. (2-seitig)	,007	,008	,244	,342	,	,000	,001	,912	,668
	N	20	20	20	20	20	19	17	20	20
HZV	Korrelationskoeffizient	,498*	,415	,126	,300	,887**	1,000	,945**	-,127	-,278
	Sig. (2-seitig)	,030	,077	,609	,212	,000	,	,000	,604	,248
	N	19	19	19	19	19	19	17	19	19
HI	Korrelationskoeffizient	,458	,253	-,027	,302	,735**	,945**	1,000	-,156	-,353
	Sig. (2-seitig)	,065	,327	,918	,239	,001	,000	,	,550	,164
	N	17	17	17	17	17	17	17	17	17
PCr/gATP korr	Korrelationskoeffizient	-,410	-,480*	-,416	,370	-,026	-,127	-,156	1,000	,743**
	Sig. (2-seitig)	,065	,028	,060	,099	,912	,604	,550	,	,000
	N	21	21	21	21	20	19	17	21	21
PCr/g-ATP korr.	Korrelationskoeffizient	-,452*	-,324	-,318	,182	-,102	-,278	-,353	,743**	1,000
	Sig. (2-seitig)	,040	,152	,160	,430	,668	,248	,164	,000	,
	N	21	21	21	21	20	19	17	21	21

*. Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (2-seitig).

** . Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig).

Tabelle 7-3: Korrelationskoeffizienten nach Spearman für die Imaging-Daten mit PCr/ γ -ATP von LUISE und AMARES, US vor OP

getestete Variablen: PCr/γ-ATP in	Signifikanz im Wilcoxon-Test
LUISE 1. US – AMARES 1. US	0,002
LUISE 2. US – AMARES 2. US	0,433
LUISE 3. US – AMARES 3. US	0,893
LUISE 1. US – SLOOP 1. US	0,906
LUISE 2. US – SLOOP 2. US	0,715
LUISE 3. US – SLOOP 3. US	0,713
AMARES 1. US - SLOOP 1. US	0,343
AMARES 2. US - SLOOP 2. US	1,000
AMARES 3. US - SLOOP 3. US	1,000

Tabelle 7-4: Spearman-Korrelationskoeffizienten für die Imaging-Daten mit PCr/γ-ATP von LUISE und AMARES, 1. postoperative Kontrolle

Korrelationen

		LIVM2	LVEDV2	LVESV2	EF2	HZV2	SV2	HI2	PCr/gATP korr. LUISE	PCr/gATP korr. VARPRO
LIVM2	Korrelationskoeffizient	1,000	,482	,506	-,29	,202	,298	-,365	-,312	,000
	Sig. (2-seitig)	,	,081	,065	,319	,490	,324	,243	,277	1,000
	N	14	14	14	14	14	13	12	14	14
LVEDV2	Korrelationskoeffizient	,482	1,000	,684**	-,11	,593*	,916**	,347	-,569*	-,345
	Sig. (2-seitig)	,081	,	,007	,719	,025	,000	,269	,034	,227
	N	14	14	14	14	14	13	12	14	14
LVESV2	Korrelationskoeffizient	,506	,684**	1,000	-,65*	,022	,311	-,133	-,473	-,099
	Sig. (2-seitig)	,065	,007	,	,011	,940	,301	,680	,088	,737
	N	14	14	14	14	14	13	12	14	14
EF2	Korrelationskoeffizient	-,287	-,106	-,653*	1,0	,359	,364	,410	-,033	-,202
	Sig. (2-seitig)	,319	,719	,011	,	,208	,222	,186	,911	,488
	N	14	14	14	14	14	13	12	14	14
HZV2	Korrelationskoeffizient	,202	,593*	,022	,359	1,000	,796**	,877**	-,104	-,077
	Sig. (2-seitig)	,490	,025	,940	,208	,	,001	,000	,724	,792
	N	14	14	14	14	14	13	12	14	14
SV2	Korrelationskoeffizient	,298	,916**	,311	,364	,796**	1,000	,616*	-,440	-,322
	Sig. (2-seitig)	,324	,000	,301	,222	,001	,	,043	,132	,284
	N	13	13	13	13	13	13	11	13	13
HI2	Korrelationskoeffizient	-,365	,347	-,133	,410	,877**	,616*	1,000	,207	-,039
	Sig. (2-seitig)	,243	,269	,680	,186	,000	,043	,	,519	,905
	N	12	12	12	12	12	11	12	12	12
PCr/g-ATP korr	Korrelationskoeffizient	-,312	-,569*	-,473	-,03	-,104	-,440	,207	1,000	,842**
	Sig. (2-seitig)	,277	,034	,088	,911	,724	,132	,519	,	,000
	N	14	14	14	14	14	13	12	14	14
PCr/g-ATP korr	Korrelationskoeffizient	,000	-,345	-,099	-,20	-,077	-,322	-,039	,842**	1,000
	Sig. (2-seitig)	1,000	,227	,737	,488	,792	,284	,905	,000	,
	N	14	14	14	14	14	13	12	14	14

** . Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig).

* . Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (2-seitig).

Tabelle 7-5: Die PCr/ γ -ATP-Werte vor der Korrektur für Blutkontamination, Sättigung und nOe vor und nach Klappenersatz

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
1. US LUISE	21	0,48	1,38	0,844	0,306
1. US AMARES	21	0,44	1,76	1,051	0,332
2. US LUISE	14	0,73	1,48	1,066	0,259
2. US AMARES	14	0,57	3,54	1,257	0,732

7.3 FAST

Tabelle 7-6: Verhältnisse von PCr/ γ -ATP und PCr/ β -ATP in Septum und Vorderwand bei erster und zweiter Untersuchung

Untersuchung	Verfahren	Verhältnis	Septum	Vorderwand
1.	LUISE	PCr/ γ -ATP	1,38 \pm 0,54	1,52 \pm 0,56
		PCr/ β -ATP	1,36 \pm 0,78	1,78 \pm 0,82
	AMARES	PCr/ γ -ATP	1,64 \pm 1,44	1,84 \pm 2,3
		PCr/ β -ATP	2,38 \pm 4,32	3,87 \pm 5,13
2.	LUISE	PCr/ γ -ATP	0,47 \pm 0,24	1,57 \pm 0,15
		PCr/ β -ATP	0,78 \pm 0,63	1,78 \pm 0,67
	AMARES	PCr/ γ -ATP	0,41 \pm 0,27	1,83 \pm 0,72
		PCr/ β -ATP	0,55 \pm 0,46	1,37 \pm 0,42

Tabelle 7-7: Vergleich von FAST-Kollektiv und Probandenkollektiv mit Mann-Whitney-Tests für unverbundene Stichproben; angegeben sind die Mittelwerte für PCr/ γ -ATP und die Signifikanz p bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$

FAST Probanden	PCr/ γ -ATP Septum LUISE 1,38 \pm 0,54	PCr/ γ -ATP Vorderwand and LUISE 1,52 \pm 0,56	PCr/ γ -ATP Septum AMARES 1,46 \pm 0,76	PCr/ γ -ATP Vorderwand AMARES 1,84 \pm 2,31	PCr/ γ -ATP SLOOP 1,42 \pm 0,61
PCr/γ-ATP LUISE 1,48 \pm 0,54	p=0,838	p=0,441			
PCr/γ-ATP AMARES 1,46 \pm 1,20			p=0,071	p=0,527	
PCr/γ-ATP SLOOP 1,52 \pm 0,56					p=0,531

Tabelle 7-8: Die PCr/ β -ATP-Werte der 2. US ergeben völlig unterschiedliche Werte mit großen Standardabweichungen.

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabw.
LUISE	14	0,35	2,59	1,20	0,62
AMARES	14	0,15	0,91	0,42	0,23
SLOOP	4	1,00	4,17	2,23	1,53

8 Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
AKS	Aortenklappenstenose
AKE	Aortenklappenersatz
AMARES	Advanced Method for Accurate, Robust and Efficient Spectral fitting
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
CK	Creatinkinase
3D-CSI	chemical shift imaging
DCM	dilatative Cardiomyopathie
2,3-DPG	2,3- Diphosphoglycerat
DRESS	depth-resolved surface coil spectroscopy
DSE	Dobutamin-Streß-Echokardiografie
EDWD	End-Diastolische Wanddicke
EKG	Elektrokardiogramm
ESMRMB	European society of magnetic resonance in medicine and biology
FAST	fatty acid scintigraphy, magnetic resonance spectroscopy and tomography for the detection of myocardial viability
FID	free induction decay, freier Induktionszerfall
Frc-1-P	Fructose-1-Phosphat
Glc-6-P	Glucose-6-Phosphat
HCM	Hypertrophe obstruktive Cardiomyopathie
HEP	Hochenergetische Phosphate
HF	Hochfrequenz
HI	Herzindex
HPDI	Harmonic Power Doppler Imaging
HZV	Herzzeitvolumen
IDL	interactive data language
IMP	Inositolmonophosphat
IPPA	15-(p-iodophenyl)pentadecanoic acid
ISIS	image-selected in vivo spectroscopy

LUISE	Name des Hotels, in dem die Software geschrieben wurde
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
9-MPA	123I-15-(p-iodophenyl)-9-R,S-methylpentadecanoic acid
MAP	multiangle probeVerfahren mit
MR	Magnetresonanz
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
NADP	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
NAD ⁺	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
NMR	nuclear magnetic resonance
nOe	nuclear Overhauser enhancement
NYHA	New York Heart Association
³¹ P	Phosphor-Isotop mit 31 Nukleonen
P _i	anorganisches Phosphat
PCr	Phosphocreatinin
PDE	Phosphordiester
PET	Positron emission tomography
PME	Phosphormonoester
ppm	parts per million, d.h. 0,001 ‰
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty
SE	Herzseptum
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SLOOP	spatial localization with optimal pointspread function
SNR	signal to noise ratio
S/R	Signal/Rauschen
SPECT	single photon emission computer tomography
STEAM	stimulated echo acquisition mode
SV	Schlagvolumen
SW	Standardabweichung
US	Untersuchung

VOI	volume of interest = betrachtetes Volumen
vs.	versus (gegenüber, im Gegensatz zu)
VW	Herzvorderwand

9 Glossar

<i>Eddy-Ströme</i>	in Leitern induzierte Ströme, die keine vorhersagbare Richtung haben wie in Spulen; nach dem Lenz'schen Gesetz dem induzierenden Strom entgegengerichtet
<i>magnetization transfer</i>	Änderung der Magnetisierung durch Austauschvorgänge zwischen freien Wasserprotonen und in Makromolekülen gebundenen Protonen
<i>pixel</i>	Bildpunkte (picture elements)
<i>turnover</i>	Umsatz einer Verbindung in biochemischen Reaktionen

10 Literatur

- ¹ Neubauer, S.; Kochsiek, K.; Hahn, D.: **Magnetresonanz-Verfahren in der Herzdiagnostik**; Deutsches Ärzteblatt 1998; 95/41: A2540 - 2546
- ² Jansing, P.J.; Zurhorst, C.; Thielen, K. et al.: **Mutterschutz bei Magnetfeldexposition - Gesetzliche und wissenschaftliche Grundlagen zum Mutterschutz im Bereich von elektromagnetischen Feldern in der Medizindiagnostik**; ErgoMed 1998; 6: 254 - 259
- ³ Underwood, R.; Sechtem, U.: **Diseases of the heart - Magnetic resonance**; Second edition
- ⁴ Reiser, M.; Semmler, W. (Hrsg.): **Magnetresonanztomographie**; Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1997 2. Auflage, S. 7
- ⁵ Pabst, Th.: **Magnetresonanztomographie**; Skript zum gleichnamigen Seminar an der Universität Würzburg, Institut für Röntgendiagnostik 1998
- ⁶ Beyerbacht, H.P.; Vliegen, H.W.; Lamb, H.J.: **Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the human heart: current status and clinical implications**; European Heart Journal, 1996; 17: 1158 - 1166
- ⁷ Rudin, M.: **Methods and applications of P-31 and H-1 MRS**; ESMRMB, Scientific program and book of abstracts (15th annual meeting Geneva September 17-20, 1998); Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine 1998; 6: Nr. 27
- ⁸ Bottomley, P.A.: **MR-spectroscopy of the heart: The status and the challenges**; Radiology, 1994; 191: 593 - 612

- ⁹ Jeffrey, F.M.H., Storey, C.J.; Malloy, C.R.: **Predicting functional recovery from ischemia in the rat myocardium**; Basic Research in Cardiology, 1992; 87: 548 - 558
- ¹⁰ Schaefer, S.; Gober, J.R.; Schwartz, G.G: et al.: **In vivo phosphorus-31 spectroscopic imaging in patients with global myocardial disease**; American Journal of Cardiology 1990; 65: 1154 - 1161
- ¹¹ Certaines, J. de; Bovée, W.; Podo, F. (ed.): **Magnetic resonance spectroscopy in biology and medicine**; Pergamon Press, Oxford 1992
- ¹² Hillenbrand, Hanns: **³¹P-Magnetresonanzspektroskopie des Myokards bei Patienten mit Koronarer Herzerkrankung und Dilatativer Kardiomyopathie**; Dissertation, Würzburg 5/1993: 11
- ¹³ Pohmann, R.; v. Kienlin, M.; Haase, A.: **Theoretical evaluation and comparison of fast chemical shift imaging methods**; Journal of Magnetic Resonance; 1997; 129: 145 - 160
- ¹⁴ Löffler, Ralf: **Ortsaufgelöste ³¹P-NMR-Spektroskopie am Herzen des Menschen**; Dissertation, Würzburg 1998
- ¹⁵ Bachert-Baumann, P.; Ermark, F.; Zabel, H.-J. et al.: **In vivo nuclear Overhauser effect in ³¹P- ¹H-double resonance experiments in a 1,5 T whole body MR system**; Magnetic Resonance in Medicine 1990; 15: 165 - 172
- ¹⁶ Bottomley, P.A.; Hardy, Ch.J.: **Proton Overhauser enhancement in human cardiac Phosphorus NMR spectroscopy at 1,5 T**; Magnetic Resonance in Medicine 1992; 24: 384 - 390
- ¹⁷ Urban, B.: **Auswirkungen einer längerdauernden Creatinsubstitution auf den Energiestoffwechsel des Herzens**; Dissertation, Würzburg Juni 1997

- ¹⁸ Wallimann, T.: **Dissecting the role of creatine kinase**; Current Biology 1994; 1: 42 - 46
- ¹⁹ Ingwall, J.S.: **Is cardiac failure a consequence of decreased energy reserve ?**; Circulation 1993; 87: VII 58 - 62
- ²⁰ Brown, J.J.; Mirowitz, S.A.; Sandstrom, J.C.: **MR spectroscopy of the heart** ; American Journal of Radiology, 1990; 155: 1 - 11
- ²¹ Neubauer, S.; Ertl, G.; Krahe, T. et al.: **Experimentelle und klinische Möglichkeiten der MR-Spektroskopie des Herzens**; Zeitschrift für Kardiologie 1991; 80: 25 - 36
- ²² Neubauer, S.; Horn, M.; Naumann, A. et al.: **Impairment of energy metabolism in intact residual myocardium of rat hearts with chronic myocardial infarction**; Journal of Clinical Investigation 1995; 95: 1092 - 1100
- ²³ Ingwall, J.S.; Atkinson, D.E.; Clarke, K. et al.: **Energetic correlates of heart failure: changes in the creatine kinase in the failing myocardium**; European Heart Journal 1990; 11: 108 - 115
- ²⁴ Herold, Gerd: **Innere Medizin**; Köln 1997, S. 131
- ²⁵ Meininger, Martin; Landschütz, Wilfried; Beer, Meinrad et.al.: **Concentrations of human cardiac phosphorus metabolites determined by SLOOP ³¹P NMR spectroscopy**; Magnetic Resonance in Medicine 1999; 41(4): 657 - 663
- ²⁶ von Kienlin, M.; Meja, R.: **Spectral localization with optimal pointspread function**; Journal of Magnetic Resonance in Medicine 1991; 94: 268 - 287

- ²⁷ Cramer, Monika: **Das mit Hilfe der 31P-MR-Spektroskopie ermittelte Verhältnis von Phosphocreatin zu Adenosintriphosphat ist bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ein Prädiktor der Sterblichkeit;** Dissertation, Würzburg Februar 1998
- ²⁸ Lamb, H.J.; Doornbos, J.; Hollander, J.A. et al: **Reproducibility of human cardiac 31P-NMR spectroscopy;** NMR in Biomedicine 1996; 9: 217 - 227
- ²⁹ Okada, M.; Mitsunami, K.; Inubushi, T. et al.: **Influence of aging or left ventricular hypertrophy on the human heart: contents of phosphorus metabolites measured by 31P-MRS;** Magnetic Resonance in Medicine 1998; 39: 772 – 782
- ³⁰ Bak, M.; Wei, J.; Ingwall, J.S.: **Interaction of hypoxia and aging in the heart: Analysis of high energy phosphate content;** Journal of Molecular Cellular Cardiology 1998; 30: 661 - 672
- ³¹ Lübke, Dirk: **31-Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie des Herzens bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie in Relation zu klinischen Parametern, Herzkatheter- und Echokardiographiedaten;** Dissertation, Würzburg August 1998
- ³² Yabe, K.; Mitsunami, K.; Okada, M. et al.: **Detection of myocardial ischemia by 31 P magnetic resonance spectroscopy during hand-grip exercise;** Circulation 1994; 89: 1709 - 1716
- ³³ den Hollander J.A., Evanochko, W.T., Dell'Italia, L. et al.: **31 P NMR T1 inversion recovery measurements of the human heart [abstract];** Proceedings of the Society of Magnetic Resonance in Medicine, Berkeley, Calif. 1993: 1098

- ³⁴ Bottomley, P.A.; Ouwerkerk, R.: **Optimum flip-angles for exciting NMR with uncertain T1 – values**; Magnetic Resonance in Medicine 1994; 32: 137 - 41
- ³⁵ Neubauer, S.; Krahe, T.; Schindler, R. et al.: **31P magnetic resonance spectroscopy in dilated cardiomyopathy and coronary artery disease**; Circulation 1992; 86: 1810 –1818
- ³⁶ Brosius, Felix: **SPSS 8-Professionelle Statistik unter Windows**; MITP-Verlag, Bonn 1998
- ³⁷ Pospeschill, Markus : **SPSS für Fortgeschrittene**; RRZN Hannover 2000
- ³⁸ Bortz, J.; Lienert, G.A.: **Kurzgefaßte Statistik für die klinische Forschung. Ein praktischer Leitfaden für die Analyse kleiner Stichproben**; Springer-Verlag, Berlin 1998
- ³⁹ Vanoverschelde, J.J.; Wijns, W.; Borgers, M. et al.: **Chronic myocardial hibernation in humans: from bedside to bench**; Circulation 1997; 95: 1961 - 1971
- ⁴⁰ Adams, J.N.;Trent, R.J.; Norton, M.: **The persistence of hibernating myocardium after acute myocardial infarction**; European Heart Journal 1998; 19: 255 – 262
- ⁴¹ Bolli, R.: **Myocardial stunning in man**; Circulation 1992; 86: 1671-1691
- ⁴² Castro, P.F.; Bourge, R.C.; Foster, R.E.: **Evaluation of hibernating myocardium in patients with ischemic heart disease**; American Journal of Medicine, 1998; 104: 69 - 77

⁴³ Bottomley, P.A.; Weiss, R.G.: **Non-invasive magnetic-resonance detection of creatine depletion in non-viable infarcted myocardium**; The Lancet 1998; 351: 714 - 718

⁴⁴ Kalil-Filho, R.; de Albuquerque, C.P.; Weiss, R.G.: **Normal high energy phosphate ratios in "stunned" human myocardium**; Journal of the American College of Cardiology 1997; 30: 1228 - 1232

⁴⁵ Rehr, R.B.; Tatum, J.L.; Hirsch, J. I. et al.: **Reperfused viable and reperfused-infarcted myocardium: differentiation with in vivo P-31 MR spectroscopy**; Radiology 189; 172: 53 - 58

⁴⁶ Rehr, R.B.; Fuhs, B.E.; Lee, F. et al: **Differentiation of reperfused-viable (stunned) from reperfused-infarcted myocardium at 1 to 3 days postreperfusion by in vivo phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy**; American Heart Journal 1991; 122: 1571 - 1582

⁴⁷ Weiqun, S.; Asai, K.; Uechi, M. et al.: **Progressive loss of myocardial ATP due to a loss of total purines during the development of heart failure in dogs**; Circulation 1999; 100: 2113 - 2118

⁴⁸ Friedrich, J.; Apstein, C.S.; Ingwall, J.S.: **31P nuclear magnetic resonance spectroscopic imaging of regions of remodeled myocardium in the infarcted rat heart**; Circulation 1995; 92: 3527 - 3538

⁴⁹ Bottomley, P.A.; Hardy, C.J., Roemer, P.B.: **Phosphate metabolite imaging and concentration measurements in human heart by nuclear magnetic resonance**; Magnetic Resonance in Medicine, 1990; 114: 425 - 434

⁵⁰ Bottomley, P.A.; Atalar, E.; Weiss, R.G.: **Human cardiac high-energy phosphate metabolite concentrations by 1D-resolved NMR spectroscopy**; Magnetic Resonance in Medicine 1996; 35: 664 - 670

⁵¹ Zhang, J.; Ugurbil, K.; From, A.H.L. et al.: **Use of magnetic resonance spectroscopy for in vivo evaluation of high-energy phosphate metabolism in normal and abnormal myocardium**; Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2000; 2(1): 23 - 32

⁵² Sandstede, J.; Beer, M.; Meininger, M.: **Assessment of myocardial viability with MR - the Würzburg perspective**; MAGMA 1998; 6: 143 - 144

⁵³ von Kienlin, M.; Metzler, A.; Roder, F. et al.: **Three-dimensional 31P spectroscopic imaging of regional high-energy phosphate metabolism in chronic myocardial infarction**; Proc. 12th annual meeting SMRM 1993; I-357

⁵⁴ Yoshiyama, M., Sakai, H. Teragaki, M. et al.: **31P-MRS study of bio-energy recovering phenomenon**; Biochemistry Biophysics Research Communication 1988, 151/15: 865 - 871

⁵⁵ Yabe, K.; Mitsunami, K.; Okada, M. et al.: **Detection of myocardial ischemia by 31P magnetic resonance spectroscopy during hand-grip exercise**; Circulation 1994; 89: 1709 - 1716

⁵⁶ Lamb, H.J.; Beyerbacht, H.P.; Ouwkerk, R. et al.: **Metabolic response of normal human myocardium to high-dose atropine-dobutamine stress studied by 31P-MRS**; Circulation 1997; 96/4: 2969 - 2977

⁵⁷ Zhang, J.; Wilke, N.; Wang, Y. et al.: **Functional and bioenergetic consequences of postinfarction left ventricular remodeling in a new porcine model**; Circulation 1996; 94: 1089 - 1100

⁵⁸ Weiss, R.G.; Bottomley, P.A.; Hardy, C.J. et al.: **Regional myocardial metabolism of high-energy phosphates during isometric exercise in**

patients with coronary artery disease; New England Journal of Medicine 1990; 323: 1593 - 1600

⁵⁹ Krahe, T.; Schindler, R.; Neubauer, S. et al.: **In vivo 31P Kardio-Magnetresonanz-Spektroskopie: Methodik und erste klinische Ergebnisse;** Fortschritt Röntgenstrahlung 1991; 155,6: 506 - 512

⁶⁰ Buchthal, S.D.; den Hollander J.A.; Merz, C.N. et al.: **Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiogram;** New England Journal of Medicine 2000; 342(12): 829 - 835

⁶¹ Beer, M; Sandstede, J.; Landschütz, W. et al.: **Altered energy metabolism after myocardial infarction assessed by 31P-MR-spectroscopy in humans;** European Radiology 2000; 10: 1323 - 1328

⁶² Larrazet, F.; Pellerin, D.; Daou, D. et al.: **Concordance between dobutamine Doppler tissue imaging echocardiography and rest reinjection thallium-201 tomography in dysfunctional hypoperfused myocardium;** Heart 1999; 82/4: 432 - 437

⁶³ Zhang, X.; Liu, X.; Shi, R. et al.: **Evaluation of the clinical value of combination of 99mTc-MIBI myocardial SPECT and 18-FDG PET in assessing myocardial viability;** Radiation Medicine 1999; 17/3: 205 - 210

⁶⁴ Cwajg, J.M.; Cwajg, E.; Nagueh, S.F. et al.: **End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to rest-redistribution TI-201 tomography and dobutamine stress echocardiography;** Journal of the American College of Cardiology 2000; 35/5: 1152 - 1161

⁶⁵ Heinle, S.K.; Noblin, J.; Goree-Best P. et al.: **Assessment of myocardial perfusion by harmonic power Doppler imaging at rest and during adenosine stress: comparison with (99m)Tc-sestamibi SPECT imaging**; Circulation 2000; 102/1: 55 - 60

⁶⁶ Cuocolo, A.; Rubini, G.; Acampa W. et al.: **Technetium 99m furifosmin regional myocardial uptake in patients with previous myocardial infarction: relation to thallium-201 activity and left ventricular function**; Journal of Nuclear Cardiology 2000; 7/3: 235 - 241

⁶⁷ Geskin, G.; Kramer, Ch.M.; Rogers, W.J. et al.: **Quantitative assessment of myocardial viability after infarction by dobutamine magnetic resonance tagging**; Circulation 1998; 98: 217 - 223

⁶⁸ Baer, F.M.; Theissen, P.; Schneider, C.A. et al.: **Dobutamine magnetic resonance imaging predicts contractile recovery of chronically dysfunctional myocardium after successful revascularization**; Journal of the American College of Cardiology 1998; 31: 1040 - 1048

⁶⁹ Sandstede, J.J.W.; Lipke, C.; Kenn, W. et al.: **Cine MR imaging after myocardial infarction - assessment and follow-up of regional and global left ventricular function**; International Journal of Cardiac Imaging 1999; 15: 435 - 440

⁷⁰ Schulz, G.; Koch, K.C.; vom Dahl, J. et al.: **Assessment of myocardial viability using 201TI-SPECT at rest to predict the reversibility of left ventricular wall motion abnormalities**; Nuklearmedizin 1996; 35(6): 198 - 204

⁷¹ Kropp, J.; Knapp, F.F.: **Fettsäureszintigraphie**; 1993: 293 - 323

⁷² Udelson, J.: **Steps forward in the assessment of myocardial viability in left ventricular dysfunction**; Circulation, 1998; 97: 833 - 838

- ⁷³ Srinivasan, G.; Kitisiou, N.; Bacharach, St. L.: **[18F] Fluorodeoxyglucose single photon emission computed tomography: Can it replace PET and Thallium SPECT for the assessment of myocardial viability ?**; Circulation, 1998; 97: 843 - 850
- ⁷⁴ Braunwald, E.: **Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine**; W.B. Saunders Company, Philadelphia 1988
- ⁷⁵ Kalmár, P.; Irrgang, E.: **Cardiac surgery in Germany during 1997**; Thoracic Cardiovascular Surgeon 1998; 46: 307 - 310
- ⁷⁶ Ross, J. Jr.: **Left ventricular function and the timing of surgical treatment in valvular heart disease**; Ann Intern Med 1981; 47: 91 - 1004
- ⁷⁷ Turina, J.; Hippenmeyer-Zingg, I.; Schönbeck, M. et al.: **Schwere Aortenvitien und Aortenisthmusstenose beim Erwachsenen - Häufigkeit, Klinik und Langzeitergebnisse der chirurgischen Behandlung**; Zeitschrift für Kardiologie 1997; 86: 676 - 683
- ⁷⁸ Minami, K.; Böthig, D.; Mirow, N. et al.: **Long term follow-up up to twelve years after aortic valve replacement with mitroflow pericardial valves**; The Thoracic and Cardiovascular Surgeon 1998; 46 suppl I: 199/122 [abstract]
- ⁷⁹ **When to operate in aortic valve disease** (editorial); Lancet 1991; 338: 981
- ⁸⁰ Schuler, G.; Hambrecht, R.; Farahmandi, R. et al.: **Unterschiedliche Progressionsraten bei Herzklappenfehlern**; Zeitschrift für Kardiologie 1991; 80: 44 - 50
- ⁸¹ Bonow, R. O.; Epstein, S. E.: **Is preoperative left ventricular function predictive of survival and functional results after aortic valve replacement**

for chronic aortic regurgitation ?; Journal of the American College of Cardiology 1987; 10/3: 713 - 716

⁸² Hahn, U.: **Schweregradeinteilung von Herzklappenvitien mit der Kardio-Magnetresonanztomographie**; Dissertation, Würzburg November 1992

⁸³ Bache, R.J.; Zhang, J.; Murakami, Y. et al.: **Myocardial oxygenation at high workstates in hearts with left ventricular hypertrophy**; Cardiovascular Research 1999; 42(3): 616 - 626

⁸⁴ Conway, M.A.; Bristow, J.D.; Blackledge, M.J. et al.: **Cardiac metabolism during exercise in healthy volunteers measured by 31P magnetic resonance spectroscopy**; British Heart Journal 1993; 65: 25 - 30

⁸⁵ Conway, M.A.; Allis, J.; Ouwerkerk, R.: **Detection of low phosphocreatine to ATP ratio in failing hypertrophied myocardium by 31P magnetic resonance spectroscopy**; The Lancet 1991; 338: 973 - 976

⁸⁶ Neubauer, S.; Horn, M.; Schindler, R. et al.: **Impaired cardiac high-energy phosphate metabolism in patients with aortic valve disease-clinical and hemodynamic correlates**; Circulation 1993; 88(I): 530 - 531

⁸⁷ Beer, M.; Sandstede, J.; Viehrig, M.: **31P-MR-spectroscopy before and after aortic valve replacement**; MAGMA 1998; 6 suppl. 1:217 [abstr. 555]

⁸⁸ Beer, M.; Viehrig, M.; Seyfarth, T. et al.: **Untersuchungen des kardialen Energiestoffwechsels bei Herzvitien mit der 31-P-MR-Spektroskopie**; Radiologe 2000; 40: 162 - 167

⁸⁹ Beyerbacht, H.P.; Lamb, H.J.; van der Laarse, A. et al.: **Aortic valve replacement in patients with aortic valve stenosis improves myocardial metabolism and diastolic function**; Radiology 2001; 219(3): 637 - 643

⁹⁰ Sandstede, J.J.W.; Beer, M.; Hofmann, S.: **Changes in left and right ventricular cardiac function after valve replacement for aortic stenosis determined by cine MR imaging**; Journal of Magnetic Resonance Imaging 2000; 12: 240 - 246

⁹¹ Nascimben, L.; Ingwall, J.S.; Pauletto, P. et al.: **Creatine kinase system in failing and nonfailing human myocardium**; Circulation 1996; 94: 1894 - 1901

⁹² Barantin, L.; Le Pape, A.; Akoka, S.: **A new method for absolute quantification of MRS metabolites**; Magnetic Resonance in Medicine 1997; 38: 179 - 182

⁹³ Neubauer, S.: **Klinische Relevanz der MR-Spektroskopie des Herzens**; Zeitschrift für Kardiologie 2000; 89, suppl. I: I-74 - I-77

⁹⁴ Lee, R.F.; Giaquinto, R.; Constantinides, Chr. et al.: **A broadband phased-array system for direct phosphorus and sodium metabolic MRI on a clinical scanner**; Magnetic Resonance in Medicine 2000; 43: 269 - 277

⁹⁵ Hetherington, H.P.; Luney, D.J.E.; Vaughan, J.T. et al.: **3D-³¹P-spectroscopic imaging of the human heart at 4,1 T**; Magnetic Resonance in Medicine 1995; 33: 427 - 431