

Aus der Abteilung für Röntgendiagnostik  
der Radiologischen Klinik  
des Universitätskrankenhauses Eppendorf, Hamburg  
Direktor: Prof. Dr. med. E. Bücheler

Einfluß der Gewebезusammensetzung der pathologisch alterierten  
Skelettmuskulatur auf Relaxationszeiten und Bildgebung in der  
Magnetresonanztomographie

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von  
Thomas Kröncke  
aus Bremervörde

Hamburg, 1999

Angenommen von dem Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am: 05. Oktober 1999

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg

Sprecher: Prof. Dr. H. - P. Leichtweiß

Referent: Prof. Dr. E. Bücheler

Koreferent:

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.	EINLEITUNG 1
1.1	Einführung 1
1.2	Prinzip der Magnetresonanztomographie 2
1.3	Definition „neuromuskuläre Erkrankungen“ 5
1.4	Histologie und Histopathologie der Skelettmuskulatur 6
1.5	Historische Entwicklung und Wertigkeit der bildgebenden Verfahren in der Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen 8
1.5. 1	Überblick 8
1.5. 2	Sonographie 9
1.5. 3	Computertomographie 10
1.5. 4	Kernspintomographie 12
1.5. 5	Klinische Bedeutung der Kernspintomographie in der Früherkennung, bioptischen Diagnosesicherung und Verlaufsbeurteilung neuromuskulärer Erkrankungen 13
1.6	Erfassung des wissenschaftlichen Umfeldes 15
1.7	Problemstellung und Ziel der Arbeit 17
2.	MATERIAL UND METHODEN 18
2.1	Prinzipieller Aufbau der Studie 18
2.2	Untersuchungskollektiv 19
2.2.1	Patientenkollektiv 19
2.2.2	Normalkollektiv 19
2.3	Methodik der kernspintomographischen Untersuchungen 20
2.4	Biopsieortbestimmung und Materialentnahme 23
2.5	Histologische Färbungen 24

2.6	Computergestützte planimetrische Gewebeanalyse	25
2.7	semiquantitative Bestimmung des Bindegewebeanteils und des intracellulären sowie perimysialen Fettanteils des Biopsats	27
2.8.	Statistische Auswertung	28
3.	ERGEBNISSE	29
3.1	Erhobene Daten des Normalkollektivs	29
3.1.1	Altersverteilung	29
3.1.2	Ergebnisse der Kernspintomographie für das Normalkollektiv (Relaxometrie)	30
3.2	Erhobene Daten für das Patientenkollektiv	31
3.2.1	Altersverteilung	31
3.2.2	Ergebnisse der Kernspintomographie für das Patientenkollektiv (Relaxometrie)	32
3.2.3	Ergebnisse der Kernspintomographie (Bildbeurteilung)	33
3.2.3.1	semiquantitative Beurteilung des Fettanteils in der T1-gewichteten kernspintomographischen Aufnahme	33
3.2.3.2	semiquantitative Beurteilung der Ödemkomponente in der kernspintomographischen Aufnahme in STIR-Technik	33
3.3	Vergleich der Ergebnisse der kernspintomographischen Untersuchung	34
3.3.1	Vergleich der Relaxometrie von Normal- und Patientenkollektiv	34
3.3.2	Vergleich der T2-Relaxationswerte einzelner Muskeln (exemplarisch)	35
3.4.	Ergebnisse der Histologie	38
3.4.1	semiquantitativ ermittelter intracellulärer Fettanteil der Präparate des Patientenkollektivs	38
3.4.2	semiquantitativ ermittelter perimysialer Fettanteil der Präparate des Patientenkollektivs	38

3.4.3	planimetrisch ermittelter Bindegewebeanteil der Präparate des Patientenkollektivs	39
3.4.4	planimetrisch ermittelter Anteil an Typ-1/-2 Fasern der Präparate des Patientenkollektivs	40
3.5	Ergebnisse der Prüfungen zu Reliabilität und Meßgenauigkeit der Verfahren	41
3.5.1	Intraobserver-Reliabilität in Bezug auf die Ergebnisse der Relaxometrie in der Kernspintomographie	41
3.5.2	Überprüfung der Meßgenauigkeit der computergestützten Planimetrie	41
3.5.2.1	Mehrfachmessungen	41
3.5.2.2	Vergleichsmessungen	42
3.6	Korrelationsprüfungen	43
3.6.1	Übersicht über die Parameter (Variablen) der Kernspintomographie	43
3.6.2	Übersicht über die Parameter (Variablen) der Histologie	43
3.6.3	Normalverteilungsprüfung der intervallskalierten Variablen mittels Kolmogorov - Smirnov - Index	45
3.6.4	T1-Relaxationszeiten korreliert mit den untersuchten Parametern	47
3.6.4.1	Korrelation der T1-Relaxationszeitmessung des Muskelareals zur semiquantitativen Einschätzung des Fettanteils in der T1-gew. kernspintomographischen Aufnahme	47
3.6.4.2	Korrelation der T1-Relaxationszeitmessung des Muskelareals zur semiquantitativen Einschätzung des perimysialen Fettanteils im histologischen Präparat	48
3.6.4.3	Korrelation der T1-Relaxationszeitmessung des Muskelareals zur semiquantitativen Einschätzung des intracellulären Fettanteils im histologischen Präparat	49

3.6.4.4	Korrelation der T1-Relaxationszeitmessung des Muskelareals zum planimetrisch bestimmten Bindegewebeanteil im histologischen Präparat	51
3.6.4.5	Korrelation der T1-Relaxationszeitmessung des Muskeareals zum semiquantitativ bestimmten Bindegewebeanteil im histologischen Präparat	52
3.6.4.6	Korrelation der T1-Relaxationszeitmessung des Muskelareals zum planimetrisch bestimmten Anteil an Typ-1-Fasern im histologischen Präparat	53
3.6.4.7	Korrelation der T1-Relaxationszeitmessung des Muskelareals zum planimetrisch bestimmten Anteil an Typ-2-Fasern im histologischen Präparat	54
3.6.4.8	Korrelation der T1-Relaxationszeitmessung des Muskelareals zur Ödemausprägung in der kernspintomographischen Aufnahme in STIR-Technik	55
3.6.5	T2-Relaxationszeiten korreliert mit den untersuchten Parametern	56
3.6.5.1	Korrelation der T2-Relaxationszeitmessung des Muskelareals zur semiquantitativen Einschätzung des Fettanteils in der T1-gew. kernspintomographischen Aufnahme	56
3.6.5.2	Korrelation der T2-Relaxationszeitmessung des Muskelareals zur semiquantitativen Einschätzung des perimysialen Fettanteils im histologischen Präparat	57
3.6.5.3	Korrelation der T2-Relaxationszeitmessung des Muskelareals zur semiquantitativen Einschätzung des intracellulären (vacuolären) Fettanteils im histologischen Präparat	58
3.6.5.4	Korrelation der T2-Relaxationszeitmessung des Muskelareals zum planimetrisch bestimmten Bindegewebeanteil im histologischen Präparat	59
3.6.5.5	Korrelation der T2-Relaxationszeitmessung des Muskeareals zum semiquantitativ bestimmten Bindegewebeanteil im histologischen Präparat	60

3.6.5.6	Korrelation der T2-Relaxationszeitmessung des Muskelareals zum planimetrisch bestimmten Anteil an Typ-1-Fasern im histologischen Präparat	62
3.6.5.7	Korrelation der T-Relaxationszeitmessung des Muskelareals zum planimetrisch bestimmten Anteil an Typ-2-Fasern im histologischen Präparat	63
3.6.5.8	Korrelation der T2-Relaxationszeitmessung des Muskelareals zur Ödemausprägung in der kernspintomographischen Aufnahme in STIR-Technik	64
3.6.6	Korrelation der semiquantitativ erhobenen Daten	66
3.6.6.1	Korrelation des semiquantitativ in der T1-gew. kernspintomographischen Aufnahme bestimmten Fettanteils zu der semiquantitativen Einschätzung des perimysialen Fettanteils in der Histologie	66
3.6.6.2	Korrelation der semiquantitativen Einschätzung des intracellulären Fettanteils in der Histologie zum semiquantitativ in der T1-gew. kernspintomographischen Aufnahme bestimmten Fettanteil	67
3.6.6.3	Korrelation des planimetrisch bestimmten Bindegewebeanteils zum semiquantitativ bestimmten Bindegewebeanteil im histologischen Präparat	69
4.	DISKUSSION	70
4.1	Allgemeine Aspekte	70
4.2	Patientengut und Methode	72
4.2.1	Untersuchungskollektiv	72
4.2.2	Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Kernspintomographie und der Histologie	73
4.2.3	Fehlermöglichkeiten der eingesetzten Methoden	74
4.2.3.1	Kernspintomographie	74
4.2.3.2	Histologie	75

4.2.3.3	Statistik	76
4.3	Ergebnisse der Kernspintomographie	77
4.4.	Analyse der Korrelationsprüfungen	79
4.4.1	Überblick	79
4.4.2	Gewebeparameter Fettgehalt	80
4.4.3	Gewebeparameter Bindegewebe	85
4.4.4	Gewebeparameter Fasertypanteil	87
4.4.5	Gewebeparameter Ödem	89
4.5	Schlussfolgerungen	93
5.	ZUSAMMENFASSUNG	97
6.	ANHANG	99
7.	LITERATURVERZEICHNIS	100
8.	DANKSAGUNG	116
9.	LEBENS LAUF	117
10.	ERKLÄRUNG	118

# 1. Einleitung

## 1.1 Einführung

Die Magnetresonanztomographie (Syn.: MRT, Kernspintomographie, MRI) hat unter den bildgebenden Verfahren der medizinischen Diagnostik in den vergangenen Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen. 18 Jahre nach ihrer klinischen Einführung (Hawkes et al. 1980; Edelstein et al. 1980) hat sie sich als diagnostische Modalität neben der Computertomographie, dem Ultraschall und der konventionellen Röntgendiagnostik etabliert und in einigen Bereichen der radiologischen Diagnostik, so beispielsweise in der Abklärung von tumorösen Weichteilprozessen (Totty et al. 1986; Petasnik et al. 1986; Sundaram et al. 1988; Kransdorf et al. 1989) und Erkrankungen des ZNS, insbesondere des Myelons (Norman et al. 1983; Lee et al. 1985), als goldener Standard durchsetzen können. Der Stellenwert der MRT in der Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen ist hingegen noch nicht definiert worden, gleichwohl gerade in den vergangenen fünf Jahren eine Vielzahl von Publikationen den Nutzen der Magnetresonanztomographie auch auf diesem Gebiet belegen konnten (für eine Übersicht siehe: Beese u. Winkler 1997, Fleckenstein 1997). Neuromuskuläre Erkrankungen sind histologisch auf der Ebene der affektierten Skelettmuskulatur unter anderem durch fettige Degeneration, Bindegewebevermehrung, Veränderungen im Fasertypverhältnis und ödematöse Alterationen gekennzeichnet. Inwieweit die Kernspintomographie diese Veränderungen erfaßt, ist nicht abschließend geklärt. Anhand eines Vergleichs von bioptisch gewonnener Histologie und Signalverhalten in der MRT, soll in dieser Arbeit der Einfluß der unterschiedlichen Gewebekomponenten in der pathologisch alterierten Skelettmuskulatur auf Bildgebung und Relaxationszeiten in der Kernspintomographie überprüft werden.

## 1.2 Prinzip der Magnet-Resonanz-Tomographie

Das physikalische Phänomen der nuklear-magnetischen Resonanz (NMR) wurde 1946 durch Felix Bloch und Edward Purcell (Bloch 1946; Purcell et al. 1946) erstmalig beschrieben: Atomkerne, die durch elektromagnetische Felder angeregt werden, stellen selbst meßbare Energiequellen dar. Für ihre Arbeiten auf diesem Gebiet wurde Purcell und Bloch 1952 der Nobelpreis für Physik verliehen. Zwanzig Jahre später war es Lauterbur, der zeigen konnte, daß die Kernspinresonanz zur bildlichen Darstellung räumlicher Strukturen genutzt werden kann (Lauterbur 1973). Die Anwendung der NMR als bildgebendes Verfahren in der medizinischen Diagnostik begann Anfang der 80er Jahre. Als Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) hat das Verfahren innerhalb kürzester Zeit die radiologische Diagnostik revolutioniert und tritt mit der Einführung schneller und leistungsstarker Gradientensysteme und Pulssequenzen gerade in eine neue Phase der klinischen Anwendung. Detaillierte Beschreibungen der Technik und ihrer Einsatzmöglichkeiten in der Medizin sind in zahlreichen Veröffentlichungen (für einen Überblick: Higgins, Hricak u. Helms 1997; Reiser u. Semmler 1997) nachzulesen. Im folgenden soll eine kurze Übersicht zum Grundprinzip der NMR und seiner Anwendung als Magnetresonanztomographie in der Medizin gegeben werden.

Atomkerne, die eine ungerade Nukleonenzahl aufweisen, besitzen die Eigenschaft des Kernspins, d.h. sie haben einen Eigendrehimpuls (engl.: "spin"). Aufgrund der elektrischen Ladung, die diese Drehbewegung nachvollzieht, ist hiermit ein magnetisches Moment ( $\mu$ ) verbunden, da sich bewegende elektrische Ladung ein magnetisches Feld erzeugt. Der Wasserstoffkern mit nur einem Proton ist der einfachste Atomkern mit einer ungeraden Nukleonenzahl. Im menschlichen Organismus ist das Wasserstoffatom mit bis zu 70 % Anteil an der Körpermasse, daß bei weitem am häufigsten vorkommende Atom. Eingeschränkt beweglich durch Bindung in Lipiden und Proteinen oder nahezu freibeweglich als Komponente im H<sub>2</sub>O-Molekül ist es ubiquitär vorhanden.

Atomkerne, die nicht einem umgebenden Magnetfeld unterworfen sind, richten ihr magnetisches Moment in alle beliebigen Richtungen des Raumes aus. Vereinfacht betrachtet, heben sich die magnetischen Vektoren der einzelnen Atome hierbei auf: es resultiert keine nach außen hin meßbare Magnetisierung. Dies gilt auch für die Wasserstoffatome des menschlichen Körpers. Bringt man nun den menschlichen Körper in ein magnetisches Feld ein, so richten sich die magnetischen Momente entsprechend der Feldlinien parallel oder antiparallel aus. Hierbei wird die parallele, energieärmere Ausrichtung im Feld bevorzugt und es resultiert eine Nettomagnetisierung in Richtung des angelegten äußeren Magnetfeldes. Diese ist jedoch von außen nicht meßbar, da nur Veränderungen quer zum angelegten Magnetfeld nachweisbar sind.

Der vorliegende magnetische Vektor summiert sich aus den parallel ausgerichteten magnetischen Momenten der einzelnen Kerne und hat einen makroskopischen Drehimpuls, der sich aus den "Spins" der einzelnen Atome ergibt. Dieser Drehimpuls ist mehr eine Kreiselbewegung und wird als Kernpräzession bezeichnet ( $\omega_0$ ). Die Frequenz der Kernpräzession ist für einzelne Atome unterschiedlich. Für Wasserstoff beträgt  $\omega$  bei 1,5 Tesla ungefähr 65 Mhz und liegt damit im Bereich der Radiowellen. Diese Präzessionsfrequenz wird auch Larmorfrequenz oder Resonanzfrequenz genannt und ist proportional zur Stärke des angelegten Magnetfeldes ( $B_0$ ). Die Larmorgleichung beschreibt die Abhängigkeiten dieser Parameter voneinander wie folgt:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

( $\gamma$  ist hierbei das gyromagnetische Verhältnis, ein für jedes Atom spezifischer konstanter Proportionalitätsfaktor)

Wird der präzedierende magnetische (Summen-)Vektor durch äußere Einflüsse abgelenkt, verändert sich die Ausrichtung des Vektors, welcher nun von außen meßbar ist. Eine Ablenkung kann nur durch Zufuhr von Energie von außen erreicht werden. In der MRT gelingt dies mittels kurzzeitiger Einstrahlung eines hochfrequenten Radioimpulses (gepulste Kernspinresonanz), der die Präzessionsfrequenz der Wasserstoffatome aufweist. Hierdurch kommt es zur Übertragung von Energie auf die Wasserstoffkerne, die aus ihrer stabilen Rotationslage ausgelenkt werden. Dieses Phänomen bezeichnet man als Kernspinresonanz.

Da der magnetische Vektor in seiner Ausrichtung die Präzessionsbewegung der Kerne nachvollzieht wird auch er, abhängig von der Dauer des Impulses, unterschiedlich stark ausgelenkt. Nach Abschalten des Impulses hat der rotierende Magnetvektor die Tendenz den ursprünglichen, energiearmen Zustand in paralleler Ausrichtung zum äußeren Magnetfeld wieder einzunehmen. Das Kernspinsystem kann jedoch die über den eingestrahlten Radioimpuls aufgenommene Energie nur durch Übertragung an seine Umgebung, d.h. das Spin-Gitter, oder direkt benachbarte Kerne abgeben. Ein Maß dieser Kopplung der Kernmomente an ihre Gitterumgebung ist die T1-Relaxationszeit (Syn.: Spin-Gitter-Relaxationszeit, longitudinale Relaxationszeit). Die Stärke der Kopplung der magnetischen Kernmomente untereinander wird durch die T2-Relaxationszeit (Syn.: Spin-Spin-Relaxationszeit, transversale Relaxationszeit) ausgedrückt.

Die Längsrelaxation beschreibt also den Vorgang des Rearrangements der magnetischen Momente entlang der Feldlinien des externen Magnetfeldes über die Zeit. T1 ist die entsprechende Zeitkonstante. Die transversale Relaxation hingegen bezeichnet den Vorgang des Dephasierens, der nach Einstrahlung des Radioimpulses zunächst synchron präzedierenden Atome, aufgrund der Wechselwirkung der einzelnen magnetischen Kernmomente untereinander. Beide Relaxationsprozesse laufen zeitgleich ab, sind auf Wechselwirkungen des Kernspins mit seiner Umgebung zurückzuführen und damit Ausdruck der biophysikalischen Beschaffenheit des untersuchten Materials und können mittels einer Empfangsspule des Kernspintomographen gemessen werden. Die Intensität des Kernresonanzsignals zu einem bestimmten Zeitpunkt wird durch die angelegte Feldstärke und im wesentlichen vier verschiedene Parameter beeinflusst: die Anzahl der angeregten Kerne (Spindichte, SD), die longitudinale Relaxation (T1), die transversale Relaxation (T2) und Bewegung (Fluß). Der Einfluß der einzelnen Parameter auf das Signal kann durch den Aufbau der Meßsequenz unterschiedlich stark gewichtet werden. Gewebsspezifische Unterschiede im Relaxationsverhalten können nivelliert oder hervorgehoben werden. Durch spezielle Kodierungsvorgänge läßt sich das Signal auf den Ort seiner Entstehung beziehen und räumlich zuordnen. Die Intensität des gemessenen Signals wird als Helligkeitswert eines Bildpunktes wiedergegeben.

### 1.3 Definition “neuromuskuläre Erkrankungen”

Unter dem Begriff ‘neuromuskuläre Erkrankungen’ werden unterschiedliche Entitäten subsummiert, die im Bereich der motorischen Hirnnervenkerne, der Vorderhornzellen des Rückenmarks, der peripheren Nerven, der neuromuskulären Endplatte und/oder dem Skelettmuskel selbst zu pathologischen Veränderungen führen (Walton 1991). Diese Differenzierung nach dem Ort der Läsion kann nach einem Vorschlag der World Federation of Neurology (WFNRC 1988) durch eine Klassifikation der Erkrankungen unter Berücksichtigung von Vererblichkeit und Erbmodus (Swash u. Schwartz 1988), beziehungsweise im Falle von erworbenen Erkrankungen hinsichtlich der Ätiologie, (z.B. entzündlich, endokrin, traumatisch, infektiös, toxisch, vasculär) verfeinert werden. Bei der diagnostischen Zuordnung sind Angaben zum zeitlichen Beginn und Verlauf der Erkrankung, Chronizität, dem Auftreten von Muskelschmerzen und Muskelschwäche, deren Lokalisation, Intensität und Verteilungsmuster, als auch Zeichen muskulärer Atrophie oder Hypertrophie von großer klinischer Bedeutung, da diese für die Bildung einer fallbezogenen Arbeitshypothese und Formulierung der Differentialdiagnose unerlässlich sind. Die weiterführende apparative Diagnostik umfaßt elektrophysiologische Untersuchungen, Muskelfunktionsdiagnostik, Histologie, Laborchemie, den Nachweis genetischer Marker sowie bildgebende Verfahren.

## 1.4 Histologie und Histopathologie der Skelettmuskulatur

Abbildung 1

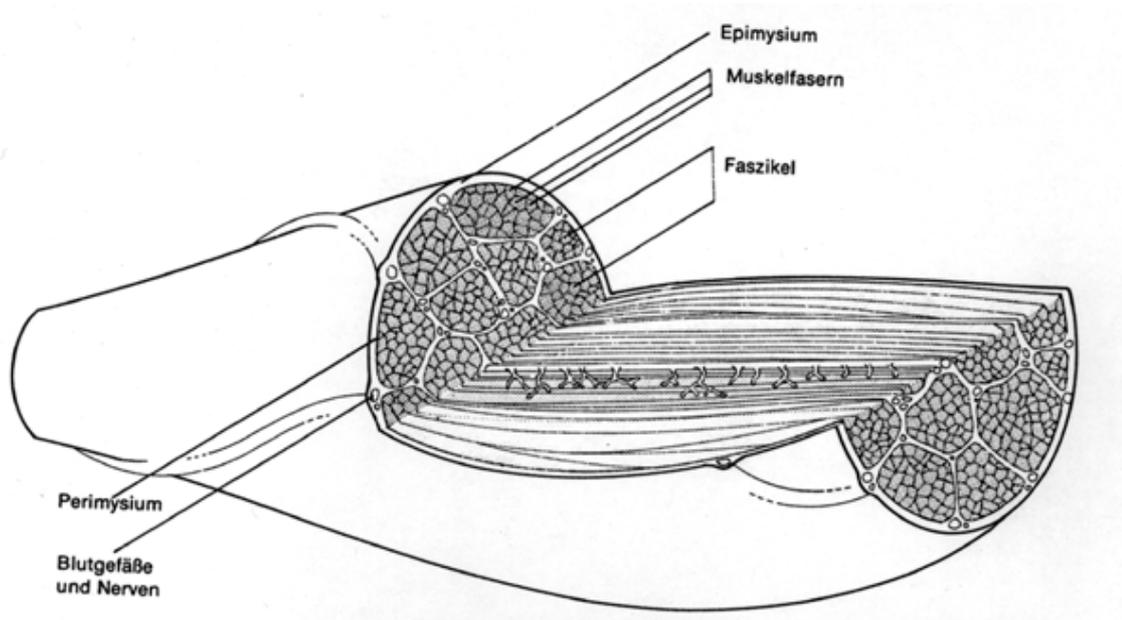


Abbildung aus: *Wheater PR, Burkitt HG, Daniels VG (1987) Funktionelle Histologie,*  
2. Auflage, S. 80, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore

Die Skelettmuskulatur setzt sich aus 434 Einzelmuskeln zusammen, die etwa 25-35 % des Gesamtkörpergewichts bei Frauen und 40-50% bei Männern ausmachen (Hollmann 1990) und damit das größte Organ des Menschen darstellt. Muskeln bestehen aus polygonalen, mehrkernigen Muskelzellen mit spindelförmiger Konfiguration, sogenannten Muskelfasern. Muskelfasern können eine Länge von bis zu 30 cm und einen Durchmesser von ca. 10 bis 100  $\mu\text{m}$  erreichen (Wheater 1987). Länge und Durchmesser der Muskelfasern hängen von Geschlecht, Alter und körperlicher Aktivität ab. Jenseits der lichtmikroskopisch beurteilbaren Muskelfasern sind die kleinsten faßbaren funktionellen Einheiten der Muskulatur die aus kontraktile Myosin- und Aktinfilamenten bestehenden Myofilamente. Benachbarte Muskelfasern werden von einem dünnen Netzwerk aus Bindegewebe, dem Endomysium, umgeben. Einige hundert Muskelfasern bilden einen Sekundärfaszikel, der von einer kräftigeren Schicht aus Bindegewebe, dem Perimysium internum umgeben wird.

Das Perimysium internum enthält versorgende Blutgefäße und Nerven, welche sich in das Endomysium fortsetzen. Der Durchmesser eines Sekundärfaszikels liegt bei etwa einem Millimeter. Einige Dutzend dieser Sekundärfaszikel bilden einen Primärfaszikel, der wiederum von einer breiteren Bindegewebschicht, dem Perimysium externum umfaßt wird. Der eigentliche Muskel ist aus einer unterschiedlichen Anzahl solcher Primärfaszikel aufgebaut und wird von einer starken Bindegewebschicht, der Faszie, umschlossen. Die subfaszialen Bindegewebeanteile, die sich kontinuierlich in das Perimysium fortsetzen, werden als Epimysium bezeichnet.

Eine variable Anzahl von Muskelfasern wird von einer spinalen Vorderhornzelle innerviert: in der extraokkularen Muskulatur versorgt eine Vorderhornzelle etwa 10 Fasern, in der Extremitätenmuskulatur bis zu 2000 Fasern (Sisson 1974). Eine enzymhistochemische Färbung (myofibrilläre ATPase-Reaktion) ermöglicht eine Unterscheidung der Muskelfasern in Typ1- und Typ2-Muskelfasern. Typ1-Fasern zeichnen sich durch eine geringere Kontraktionsgeschwindigkeit aus und werden vermehrt in der Haltemuskulatur angetroffen, während Typ2-Muskelfasern eine hohe Kontraktionsgeschwindigkeit aufweisen. Darüberhinaus unterscheiden sich diese beiden Muskelfasertypen durch die Art der Energiebereitstellung, den Gehalt an Glykogen, Lipiden, Myoglobin, Cytochromen und Mitochondrien.

Die Mehrzahl neuromuskulärer Erkrankungen führt zu Muskelatrophie und/oder mesenchymalen Veränderungen wie fettiger Degeneration, Bindegewebevermehrung oder ödematöser Alteration, wobei letztere in der Histologie nur schwer abschätzbar ist. Eine Nicht-Beanspruchung der Muskulatur führt in der Regel zu einer selektiven Atrophie von Typ2-Fasern. Typ1-Faser-Atrophie ist seltener und wird zum Beispiel bei congenitalen Myopathien und Muskeldystrophien gefunden. Neurogen bedingte Muskelatrophie führt über lokale Reinnervation zu sogenanntem "fiber-type-grouping", dem Nachweis von Gruppen eines Fasertyps, optisch deutlich abweichend vom normalen "Schachbrettmuster" der Muskulatur in der enzymhisto-chemischen Färbung. Erhöhte Umfangsvariabilität der Muskelfasern, Nekrosen, entzündliche Infiltration, Lipid- und Glykogeneinlagerungen stellen weitere im Rahmen von neuromuskulären Erkrankungen auftretende histopathologische Befunde dar (Reimers CD 1997).

## **1.5 Historische Entwicklung und Wertigkeit der bildgebenden Verfahren in der neuromuskulären Diagnostik**

### **1.5.1 Überblick**

Die Anwendung bildgebender Verfahren zur Abklärung von Muskelerkrankungen im weiteren Sinne ist inzwischen integraler Bestandteil der Diagnostik. Bedingt durch die gemeinsame pathologische Endstrecke der neuromuskulären Erkrankungen führen unterschiedliche Entitäten zu relativ gleichförmigen Gewebsalterationen, die sich in lipomatöser Degeneration und/oder ödematösen Veränderungen der Skelettmuskulatur äußern. In der Bildgebung sind daher krankheitsspezifische, pathognomonische Befunde bei neuromuskulären Erkrankungen selten. Der Stellenwert der eingesetzten Methode leitet sich demnach daraus ab, wie sicher die oben genannten Gewebsveränderungen erfaßt werden und ob über die klinisch-apparative Untersuchung und Histologie hinaus relevante Informationen (z.B. Betroffenheitsgrad, Verteilungsmuster, Aktivität der Erkrankung, Therapie-Response) geliefert werden können.

Zu den anfänglich verwandten bildgebenden Verfahren gehörten konventionelle Röntgenaufnahmen (Kalkbrenner 1938; Frantzell 1965; DiChiro u. Nelson 1965), Xeroradiographie (Pávölgyi et al. 1977) und nuklearmedizinische Untersuchungen (Brown et al. 1981). Die diagnostische Aussagekraft dieser Verfahren ist durch geringe Sensitivität und Spezifität limitiert. Zudem erwiesen sie sich als unpräzise in der Beurteilung von Ausmaß und Schwere muskulärer Erkrankungen. Neuere Verfahren wie die Mitte beziehungsweise Anfang der siebziger Jahre eingeführten Modalitäten Computertomographie (CT) (O'Doherty et al. 1977; Bulcke et al. 1979; Hawley et al. 1984) Ultraschall (US) (Ikai u. Fukunaga 1968; Young et al. 1979; Heckmatt et al. 1988) und die in den 80er Jahren eingeführte Kernspintomographie (Rodiek u. Küther 1985; Murphy et al. 1985; Lamminen 1990; Fleckenstein 1997; Beese u. Winkler 1997) haben sich als effektiver in der Untersuchung der Skelettmuskulatur erwiesen.

### 1.5.2 Sonographie

Der Ultraschall zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität hinsichtlich pathologischer Veränderungen an der Skelettmuskulatur aus. Eine enge Beziehung zwischen bioptisch gesicherter Pathologie der Muskulatur und Echogenität im Ultraschall konnte in mehreren Studien belegt werden (Lamminen et al. 1988; Reimers K et al. 1993; Reimers CD et al. 1993, v. Rohden et al. 1996). Als diagnostische Kriterien in der Sonographie der Muskulatur werden Muskelquerschnittsfläche, Läsionsmuster, Echointensitäten des Muskelparenchyms, Abgrenzbarkeit der Faszien und Faszikulationen angesehen. Durch quantitative Korrelation von lipomatös und fibrös alterierter Muskulatur mit korrespondierenden Echointensitäten ließ sich zeigen, daß die hohe Echogenität der Muskulatur bei Erkrankungen aus dem neuromuskulären Formenkreis in erster Linie durch den unspezifisch auftretenden lipomatösen Umbau und nicht substantiell durch Fibrose bedingt ist (Reimers K et al. 1993; Reimers CD et al. 1993). Die Verlässlichkeit des Nachweises eines fibrotischen Umbaus mittels Sonographie wird in der Literatur unterschiedlich bewertet (beese u. Winkler 1997, Reimers K et al. 1993). Ödematöse Veränderungen der Muskulatur, gleich welcher Ätiologie, stellen sich im Ultraschall echoarm und vielfach als Umfangsvermehrung dar. Die Sensitivität des Ultraschalls ist jedoch im allgemeinen nicht ausreichend, um die bei neuromuskulären Erkrankungen auftretenden ödematösen Veränderungen sicher zu belegen (Reimers CD et al. 1993). Aufgrund der genannten Einschränkung schließt ein Normalbefund in der Sonographie eine neuromuskuläre Erkrankung also keineswegs aus (Schedel et al. 1992; Reimers CD 1997).

Die Real-time-Sonographie ist als dynamisches Untersuchungsverfahren zusätzlich in der Lage Hyperkinesien und muskuläre Spontanaktivität (Faszikulationen) zu erfassen, wohingegen derlei Studien in der MRT relativ aufwendig (Niitsu et al. 1992; Drace u. Pelc 1994) und in der CT nicht praktikabel sind. Technisch bedingt lassen sich im Gegensatz zur Computer- und Kernspintomographie nur bedingt komplette Querschnitte durch die Muskulatur und ihre Umgebung darstellen. Tiefliegende Muskulatur kann zudem durch die bei fettiger Degeneration der oberflächlichen Muskulatur auftretende erhöhte Echointensität nur eingeschränkt beurteilt werden. Ein weiterer Nachteil ist durch die Abhängigkeit der Methode vom Untersucher gegeben. Vorteile dieses kostengünstigen Verfahrens liegen in der problemlosen Anwendbarkeit bei Kindern oder Patienten mit Kontraindikationen bezüglich der MRT oder CT.

### **1.5.3 Computertomographie**

In der Computertomographie zeigen sich ebenfalls die bereits erwähnten unspezifischen Veränderungen der im Rahmen neuromuskulärer Erkrankungen affizierten Skelettmuskulatur: verminderte Dichtewerte (Hounsfield-Units, HU) korrelieren hier mit dem Grad der lipomatösen Degeneration in der Histologie (Calò et al. 1986). Computertomographie und Kernspintomographie besitzen hier eine in etwa vergleichbare Sensitivität. Da sowohl Fett als auch Ödem zu einer Reduzierung der Dichtewerte in der CT führen, ist jedoch eine Unterscheidung dieser Veränderungen in der CT nicht eindeutig möglich. Muskulatur und Bindegewebe sind aufgrund der ähnlichen Dichtewerte gleichfalls nicht befriedigend zu differenzieren. Mittels der Computertomographie ist folglich eine quantitative Analyse der Muskelbestandteile in begrenztem Maße möglich (Grindrod et al. 1983, Jones et al. 1983), jedoch mit einer gegenüber dem MRT erheblich geringeren Aussagekraft. Dichtemessungen als alleinige Beurteilungsgrundlage in der Evaluation neuromuskulärer Erkrankungen sind allerdings wenig aussagekräftig.

Rein deskriptive Kriterien wie Muskelatrophie, Läsions- und Verteilungsmuster weisen hingegen eine hohe diagnostische Treffsicherheit auf (Hawley et al. 1984; Rodiek et al. 1985; Calò et al. 1986; vd Vliet et al. 1988).

Auch die Computertomographie zeigt jedoch falsch-negative Befunde bei positiver Histologie (vd Vliet et al. 1988). Verkalkungen werden in der CT im Vergleich zur Sonographie und Kernspintomographie deutlich sicherer erfasst. Aufhärtungsartefakte an kortikalem Knochen mit der Folge zu geringen Dichtewerten für die benachbarte Muskulatur wie auch der Einsatz ionisierender Strahlung zur Bildgebung stellen Nachteile der Methode dar. Vorteilhaft ist die im Vergleich zu Sonographie und Kernspintomographie kurze Untersuchungszeit von ca. 15 Minuten pro Patient.

#### **1.5.4 Kernspintomographie:**

Die Magnetresonanztomographie (MRT, MRI, Kernspintomographie) weist gegenüber den bereits genannten Modalitäten Vorteile auf, die einen Einsatz in der Abklärung neuromuskulärer Erkrankungen als überaus lohnenswert erscheinen lassen (Rodiek et al. 1985.; Fleckenstein et al. 1991; 1997; Beese u. Winkler 1997). Hervorragender Weichteilkontrast bei hohem topischen Auflösungsvermögen erlauben eine der CT und dem US überlegene Gewebe-Diskriminierung zwischen Muskel-, Fett- und fibrotischem Gewebe, sowie ödematösen Veränderungen. Das im Vergleich zu Ultraschall und Computertomographie prinzipiell anders geartete Bildgebungsverfahren der Magnetresonanztomographie ermöglicht eine untersucherunabhängige Darstellung von Zusammensetzung, Textur und Delineation des muskulären Gewebes in frei wählbarer, multiplanarer Schichtführung (Fleckenstein et al. 1991). Das Verfahren ist non-invasiv, benötigt keine ionisierende Strahlung zur Bildgebung und ist bei Beachtung der Kontraindikationen (Shellock et al. 1997) mit keinerlei bekannter Biogefährdung verbunden (Budinger 1981; Shellock u. Kanal 1996). Durch die Einführung schneller Meßsequenzen (Kiefer et al. 1994) ist davon auszugehen, daß die Untersuchungszeiten weiter reduziert werden und das Verfahren bei strenger Indikationsstellung kosteneffektiv einsetzbar ist (Schweitzer u. Fort 1995; Beese u. Winkler 1997). Die Sensitivität der MRT hinsichtlich pathologischer Veränderungen in der Muskulatur ist im Vergleich zu anderen diagnostischen Modalitäten als sehr hoch zu beurteilen (Layer et al. 1992; Fleckenstein et al. 1991, 1997). Bei einzelnen Krankheitsbildern aus dem neuromuskulären Formenkreis ist sogar eine der Histologie vergleichbare oder auch höhere Sensitivität anzunehmen (Kaufmann et al. 1987; Reimers CD et al. 1994; Beese u. Winkler 1997). Einer hohen Sensitivität der MRT hinsichtlich der Veränderungen im erkrankten Muskel im Sinne eines Umbaus des Gewebes oder eines assoziierten Ödems steht eine deutlich geringere Spezifität der Methode (Lamminen 1990; Ahlberg et al. 1994) gegenüber. Eine Objektivierung, Graduierung und differentialdiagnostische Einordnung des pathologischen Befundes ist jedoch anhand von Läsions- und Verteilungsmuster, Trophik und Kontrastmittelverhalten in bestimmtem Umfang möglich (Beese et al. 1996).

### **1.5.5 Klinische Bedeutung der Kernspintomographie in der Früherkennung, biopsischen Diagnosesicherung und Verlaufsbeurteilung neuromuskulärer Erkrankungen**

Die Möglichkeit in der MRT erkranktes Muskelgewebe sicher zu identifizieren (Fleckenstein et al. 1991) und Verteilungsmuster sowie Schweregrad zu erfassen (Lamminen 1990), erlaubt es repräsentatives Gewebe auszuwählen und die oftmals diagnosesichernde Muskelbiopsie MRT-gezielt durchzuführen (Nurenberg et al. 1992; Pitt et al. 1993; Reimers CD et al. 1994; Beese et al. 1996). Die ultraschall-gesteuerte Muskelbiopsie (Heckmatt et al. 1985, 1987) hat gegenüber der MRT den Nachteil, daß nicht der gesamte Querschnitt einer Extremitätenregion erfasst werden kann und daher die Wahl des Biopsieortes eingeschränkt ist. Eine Graduierung in stark und weniger alteriertes Gewebe, um Biopsate aus diagnostisch nicht verwertbaren Arealen zu vermeiden, gelingt mit dem Ultraschall darüberhinaus weniger zuverlässig. Die Computertomographie ist nur begrenzt in der Lage, den Grad der Alteration bei neuromuskulären Erkrankungen zu erfassen und ist daher zur Auswahl des Biopsieortes ebenfalls weniger geeignet (Hawley et al. 1984).

Die MRT-gezielte Muskelbiopsie verbessert die histologische Aussage durch die Vermeidung stark alterierter, nicht beurteilbarer Biopsate und zuverlässigem Nachweis biopsiegeeigneter Areale (Pitt et al. 1993). Darüberhinaus liefert die MRT Informationen über das benachbarte Muskelgewebe, so daß eine Interpretation des histologischen Befundes erleichtert wird (Beese u. Winkler 1997). Ein weiterer Vorteil der MRT ergibt sich durch die Möglichkeit der seriellen Untersuchung im Rahmen des Therapiemonitoring. Für die Computertomographie ließ sich zeigen, daß klinische Untersuchungen in der Verlaufsbeurteilung sensitiver sind als computertomographische Verlaufskontrollen (Hawley 1984), die zudem mit wiederholter Strahlenexposition verbunden sind.

Die Magnetresonanztomographie ermöglicht hingegen ein non-invasives Verlaufsmonitoring durchzuführen und reversible (ödematöse) Veränderungen von irreversiblen (fettig-degenerativem) Umbau der affizierten Muskulatur zu unterscheiden (Kaufmann et al. 1987; Fleckenstein et al. 1991) Liu et al. konnten zeigen, daß die Dynamik des Umbauprozesses im Sinne einer fortschreitenden lipomatösen Degeneration sensitiver durch die MRT als durch den klinischen Befund erfaßt werden kann (Liu et al. 1993). Dies ist von erheblichem Wert für die Überprüfung des Therapieerfolges (Hernandez et al. 1993; Chapman et al. 1994; Phoenix et al. 1996), der anderweitig nur aufwendig und invasiv durch wiederholte Biopsien belegt werden kann. Die MRT ist darüberhinaus derzeit das einzige bildgebende Verfahren, welches Frühstadien von Krankheitsbildern, die mit einem Denervationsödem oder einem entzündlich bedingtem Ödem einhergehen, erfassen kann, bevor ein fettig-degenerativer Umbau auftritt (Shaba et al. 1987).

## 1.6 Erfassung des wissenschaftlichen Umfeldes

Die Mehrzahl der Publikationen zum Einsatz der MRT bei neuromuskulären Erkrankungen befaßt sich vornehmlich mit der Rolle der MRT in der Diagnostik einzelner Erkrankungen aus dem neuromuskulären Formenkreis (für einen Überblick siehe Beese u. Winkler 1997; Fleckenstein 1997), in der Erfassung von Verteilungsmuster und Betroffenheitsgrad (Lamminen 1990; King et al. 1993, Phoenix et al. 1996), in der Biopsieplanung (Pitt et al. 1993; Schweitzer et al. 1995; Beese et al. 1996), Differentialdiagnostik (Jehenson et al. 1993; Kaiser et al. 1989; Beese et al. 1996), Verlaufsbeurteilung (Kaufmann et al. 1987; Hernandez et al. 1993; Liu et al. 1994; Beese et al. 1994; Huang et al. 1994; Huppertz et al. 1994; Chapman et al. 1994; De Kerviler et al. 1996), Therapieplanung (Schreiber et al. 1987) und Rehabilitation (Shellock et al. 1991), sowie mit der Beurteilung von Vor- und Nachteilen spezieller Sequenzen (Hernandez et al. 1992; Zhu et al. 1992; Lamminen et al. 1993).

Der Interpretation der Signalintensität des erkrankten Muskels in den verschiedenen Untersuchungssequenzen kommt eine besondere Bedeutung zu. Das Signalverhalten der Muskulatur in den T1- und T2-gewichteten Aufnahmen bildet die Ausgangsbasis des MRT-Befundes, da sich hierauf aufbauend eine Beurteilung des Läsions- und Verteilungsmusters, der Trophik und des Kontrastmittelverhaltens anschließt (Beese et al. 1996). Grundlage des kernspintomographischen Befundes bei neuromuskulären Erkrankungen ist der Nachweis einer als "lipomatös" und /oder "ödematös" bezeichneten Signalveränderung. Diese Signalveränderungen sind unspezifisch und als Korrelat einer gemeinsamen pathologischen Endstrecke verschiedenster neuromuskulärer Erkrankungen aufzufassen.

Hierbei ist anzumerken, daß die Begriffe “lipomatös” und “ödematös” mehr vergleichend-beschreibenden Charakter haben, als tatsächlich eine Aussage über Veränderungen im Interstitium, Parenchym oder direkt auf zellulärer Ebene implizieren. Der in Folge degenerativer Veränderungen auftretende Umbau der erkrankten Muskulatur mit Zunahme des Fettanteils ist durch die MRT anhand der Signalintensitäten sicher nachweisbar (Cameron et al. 1984; Dooms et al. 1986; Scholz et al. 1990). So kann bei simultaner Signalanhebung in T1- und T2-gewichteten Aufnahmen relativ zuverlässig auf einen angehobenen Fettanteil des Muskels geschlossen werden. Ob es sich dabei um eine vakuoläre intrazelluläre Fettspeicherung, eine absolute oder auch nur relative Vermehrung des perimysialen Fettgewebes handelt, konnte aber bisher nicht zuverlässig beantwortet werden.

Ebenfalls problematisch ist die als “ödematös” bezeichnete Signalqualität, die mit einer T1- und T2-Zeitverlängerung einhergeht und in der STIR-Sequenz durch selektive Fettunterdrückung zweifelsfrei differenziert werden kann (Fleckenstein et al. 1991; Beese u. Winkler 1997). Hier bleibt generell unklar, ob ein angehobener Flüssigkeitsanteil vorliegt und wie dieser auf zellulärer Ebene verteilt ist (Polak et al. 1988; Yoshioka et al. 1996; Ploutz-Snyder et al. 1997). Diskutiert werden muß weiterhin, ob die Signalveränderung durch Hyperämie (Archer et al. 1992) oder auch über das molekulare Umfeld des Gewebswassers erklärt werden kann (Hazlewood et al. 1974; Fullerton et al. 1982; Koenig et al. 1995). Erschwerend kommt hinzu, daß differentialdiagnostisch betrachtet sowohl entzündliche als auch nicht-entzündliche, myopathische und neuropathische Erkrankungen, aber auch Infarkte, Einblutungen, Traumata und Tumore, Radiatio, sowie chronische Fehl- und Überbelastungen der Muskulatur zu ödematösen Veränderungen führen können. Ein Einfluß des Bindegewebeanteils sowie des relativen Anteils an Typ-1- bzw. Typ-2-Muskelfasern auf die T1- bzw. T2- Relaxationszeiten des Muskels wird ebenfalls kontrovers diskutiert (Kuno et al. 1988, 1990; Parkkola et al. 1993; Houmard et al. 1995; Hideyuki et al. 1996).

## 1.7 Problemstellung und Ziel der Arbeit

Ein besseres prinzipielles Verständnis der möglichen Determinanten von Signalveränderungen der pathologisch alterierten Skelettmuskulatur in der Magnetresonanztomographie ist daher mit Blick auf den darauf aufbauenden kernspintomographischen Befund gefordert. Lohnend erscheint in diesem Zusammenhang der direkte Vergleich einer mittels Biopsie gewonnenen Histologie mit den die Bildgebung der MRT maßgeblich bestimmenden Relaxationszeiten des erkrankten Gewebes. Die Muskelbiopsie stellt für jede neuromuskuläre Erkrankung, die aufgrund der klinisch-apparativen Verfahren keine eindeutige Zuordnung erfährt, den häufig entscheidenden Abschluß der Diagnostik dar. Die feingewebliche Untersuchung eines Biopsats aus dem Bereich der sicher krankhaft veränderten, jedoch noch nicht vollständig lipomatös umgebauten Muskulatur gilt als goldener Standard (Armbrustmacher 1988), welche die pathologischen Veränderungen auf zellulärer, Parenchym- und interstitieller Ebene am sichersten erfaßt.

Zur Korrelation zwischen Histologie und Bildgebung der MRT bei neuromuskulären Erkrankungen liegen vergleichsweise wenige Arbeiten vor (Schreiber et al. 1987; Kuno et al. 1988; Lamminen 1990; Wallgren-Pettersson et al. 1990; Nurenberg et al. 1992; Pitt et al. 1993; Ahlberg et al. 1994; Houmard et al. 1995; Hideyuki et al. 1996). Überwiegend wurde die Histologie als (qualitativer) Referenzmaßstab für das tatsächliche Vorliegen einer Erkrankung gewählt ohne den Versuch einer direkten Korrelation von (quantitativ faßbaren) strukturellen Veränderungen in der Histologie (fettiger Umbau, Bindegewebevermehrung, Fasertypverteilung, Ödem, ultrastrukturelle Veränderungen) mit MR-Relaxationszeitmessung oder MR-Bildgebung zu unternehmen. Lediglich für die Beziehung von Fasertypverteilung und T1- bzw. T2-Relaxationszeiten wurde die Histologie quantitativ ausgewertet (Kuno et al. 1988; Hideyuki et al. 1996), jedoch mit widersprüchlichen Ergebnissen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, im Rahmen einer retrospektiven Studie anhand des Vergleichs von MR-Relaxationszeiten und MR-Bildgebung einer definierten Muskelregion und der quantitativen Analyse einer bioptisch aus dieser Region gewonnenen Histologie, den Einfluss verschiedener Gewebekomponenten auf das MR-Signal zu überprüfen.

## 2. Material und Methode

### 2.1 Prinzipieller Aufbau der Studie

Im Muskelzentrum Hamburg wird zur Primärdiagnostik von neuromuskulären Erkrankungen regelhaft die Kernspintomographie eingesetzt.

Die über einen Zeitraum von zwei Jahren nach einem standardisierten Protokoll durchgeführten MRT-Untersuchungen von 83 Patienten mit dem Verdacht auf eine neuromuskuläre Erkrankung und die korrespondierende Histologie wurden ausgewertet. Das Protokoll umfaßte die Anfertigung von axialen Schnittbildern in Protonen, T1- und T2-Wichtung, axiale Aufnahmen in STIR-Technik sowie T1- und T2-Relaxationszeitmessungen. Die im Querschnittsbild der jeweilig abgebildeten Extremitätenregion dargestellten Muskeln wurden einzeln mittels einer manuell gezogenen Umrandung (ROI, "region of interest") als Untersuchungsregion definiert und konnten somit isoliert erfaßt werden. Der Fettgehalt im Muskel ("ROI") wurde anhand der Signalintensität auf dem T1-gewichteten Bild, die Ödem-Komponente anhand der Signalintensität auf dem Querschnittsbild in STIR-Technik von zwei unabhängigen Untersuchern semiquantitativ bestimmt. Das durch MRT-gezielte Biopsie gewonnene Gewebe wurde durch entsprechende histologische Färbungen hinsichtlich Bindegewebe, Typ-1- ("slow twitch") und Typ-2-Muskelfasern ("fast twitch"), perimysialem und intracellulärem Fettgehalt differenziert. Die gefärbten Gewebsschnitte wurden anschließend über ein Lichtmikroskop mit Bildwandler digital eingescannt und mittels eines computergestützten Bildanalyseprogramms der quantitative Anteil an Bindegewebe sowie die Fasertypverteilung in diesem Querschnittsbild planimetrisch bestimmt. Der intracelluläre und perimysiale Fettgehalt als auch der Anteil an Bindegewebe wurde semiquantitativ von zwei unabhängigen Untersuchern am lichtmikroskopischen Präparat (Photographie) abgeschätzt. Die mittels Biopsie/Histologie/Planimetrie und MRT gewonnenen Daten wurden einer Korrelationsprüfung unterzogen, um den der unterschiedlichen Gewebekomponenten auf die Relaxationszeiten und Bildgebung zu überprüfen.

## **2.2 Untersuchungskollektiv**

### **2.2.1 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv umfaßte 83 Patienten im Alter von 18 bis 87 Jahren (Durchschnitt: 52 Jahre), welche über den Zeitraum 1993-1995 im Universitätskrankenhaus Eppendorf untersucht wurden.

Einschlußkriterien der Studie waren das gleichzeitige Vorliegen einer Muskelbiopsie und einer korrespondierenden MRT-Untersuchung der biopsierten Region, welche vor der bioptischen Entnahme von Muskelgewebe angefertigt worden war.

Ausschlußkriterien waren nicht korrespondierende Areale und starke Artefakte (Quetsch-, Reiß-, Gefrier-, Färbeartefakte) in der Histologie. Die bei allen Patienten mittels klinisch-apparativer Untersuchung, Biopsie und MRT gestellten Diagnosen fanden bei der Auswahl des Kollektivs keine Berücksichtigung.

### **2.2.2 Normalkollektiv**

Als interner Referenzstandard zu den gemessenen Relaxationszeiten des Patientenkollektivs wurden die Relaxationszeiten der Muskeln am Unter- und Oberschenkel von 32 Normalpersonen im Alter von 15 bis 54 Jahren (Durchschnitt: 36 Jahre) herangezogen, welche ebenfalls nach dem Untersuchungsprotokoll der Studie untersucht wurden. Biopsien wurden beim Normalkollektiv nicht durchgeführt.

### 2.3 Methodik der kernspintomographischen Untersuchungen

Sämtliche Untersuchungen wurden an einem 0,5-Tesla-Gerät der Firma Philips (*Philips Gyroscan T5 II*) durchgeführt.

Für die Untersuchung der jeweiligen Extremitätenregion kamen Körper-Oberflächen-spulen zum Einsatz, die im mittleren Drittel des Extremitätenabschnitts positioniert wurden. Um eine MRT-gezielte Muskelbiopsie zu ermöglichen, wurde ein Referenzpunkt mittels eines signalgebenden Körpers (Nitroglycerinkugel) auf definierter Höhe gesetzt (Oberschenkel: Mitte zwischen Spina iliaca anterior superior und Patellaunterkante, Unterschenkel: Mitte zwischen der Patellaoberkante und dem Malleolus medialis), so daß eine exakte Beschreibung des Muskelbiopsieortes in bezug zu diesem Punkt möglich war.

Es wurden Untersuchungen mit einer verschachtelten Inversion Recovery/ Spinecho-Sequenz durchgeführt (mixed-Sequenz, *Philips*). Durch unterschiedliche Echozeiten wurde eine vorwiegende Gewichtung des Kernresonanzsignals auf die longitudinale Relaxation (T1-Wichtung), die transversale Relaxation (T2-Wichtung) beziehungsweise Protonendichte (Protonen-Wichtung) erreicht. Dies ermöglichte unter Ausnutzung der systemimmanenten Software auch eine Auswertung der T1- und T2-Relaxationszeiten der definierten "regions of interest" (ROI).

Im Einzelnen wurde eine Spin-Echo-Sequenz sowie eine Inversion-Recovery-Sequenz mit Echos (TE) bei 20, 40, 60, 80, 100 und 120 ms sowie einer TR von 800 ms für die Spin-Echo-Sequenz und einer TR von 2000 ms für die Inversion-Recovery-Sequenz bei einem TI von 360 ms verwandt. Die T2-Relaxationszeit wurde über die Multiechofolge mit insgesamt 6 Meßpunkten ermittelt. Für die T1-Relaxationszeit ergeben sich aus der Sequenz 2 Meßpunkte (TR 360 ms im Rahmen des Inversionspulses bzw. 800 ms). Darüberhinaus wurde eine Doppel-Echo STIR-Sequenz (short tau inversion recovery) mit einer TR von 1470 ms, einer TI von 120 ms und einer TE von 30 bzw. 60 ms angefertigt. Das Blickfeld (FOV) wurde der zu untersuchenden Region angepaßt und betrug für beide Unterschenkel ca. 300 mm und für den Oberschenkel 220-360 mm.

Es wurden Bilder in axialer Schnittführung mit einer Schichtdicke von 9 mm angefertigt. Die Rekonstruktion der Daten wurde auf einer 256 x 256 Pixel großen Bildmatrix vorgenommen. Die Untersuchungszeit pro Patient betrug durchschnittlich ca. 30 Minuten. Die Auflösung liegt bei einer Bildmatrix aus 256 \* 256 Bildpunkten und einer Bildbreite von 25 cm bei etwa einem Pixel pro Millimeter und damit in der Größenordnung eines Sekundärfaszikels (Abbildung 2).

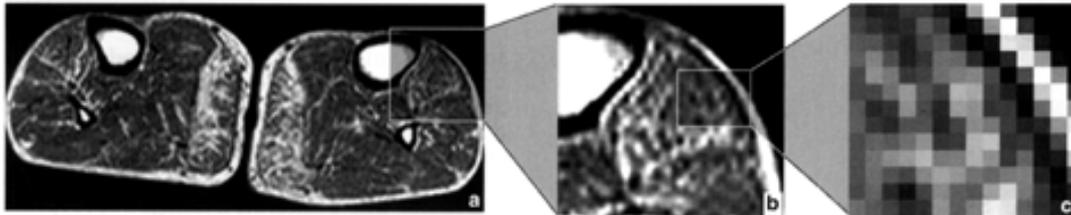


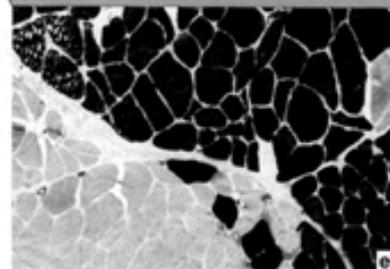
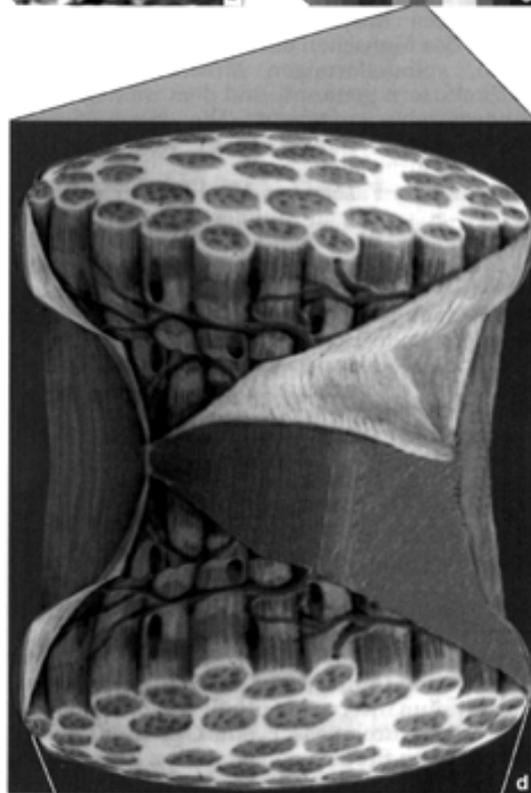
Abb. 6.1: Räumliche Auflösung der Kernspintomographie und Größenverhältnisse der anatomischen Strukturen.

T1w Spin-Echo Sequenz bei einem Patienten mit sensorimotorischer Polyneuropathie und einer Anamnese von 7 Jahren (a). Es besteht eine retikulär texturierte lipomatös/ bindegewebige Durchsetzung sämtlicher Muskeln, wobei insbesondere die Mm. gastrocnemii und die Mm. tibiales anteriores alteriert sind. Die Aufnahme wurde mit einer Bildmatrix von 256\*256 Bildpunkten erstellt, die Breite des dargestellten Bildes (Field of View) beträgt 256 mm.

Der Bildausschnitt (b) zeigt die retikuläre Zeichnung im li. M. tibialis anterior, wobei hier interpolierte Bildpunkte eine höhere Auflösung vortäuschen. Die tatsächliche Auflösung ist beträchtlich niedriger, wie der Ausschnitt oben rechts veranschaulicht (c).

Bei der gewählten Bildmatrix und dem Field of View beträgt die Kantenlänge eines Pixels 1 mm. Die Pixelbreite entspricht damit ungefähr der Breite eines Sekundärfaszikels. Die Schemazeichnung rechts zeigt mehrere Muskelfasern (Muskelzellen), die von einer schmalen Bindegewebsschicht, dem Perimysium internum, zu einem Sekundärfaszikel zusammengeschlossen sind (d). Mehrere Sekundärfaszikel bilden ein Primärfaszikel, das von dem Perimysium externum umhüllt wird (ohne Abbildung). In der Histologie zeigt sich ein ausgeprägtes neurogenes Gewebssyndrom (e). Bei kleiner Vergrößerung sind die vom Sarkolemm begrenzten Muskelfasern erkennbar, die breiteren Bindegewebszüge entsprechen dem Perimysium internum. Insgesamt sind hier 4 Sekundärfaszikel angeschnitten. Das Perimysium externum ist nicht dargestellt.

Die Auflösung in der Kernspintomographie schließt damit an die histologische Auflösung an. Eine definitive anatomische Zuordnung gelingt aber nicht. Es ist anzunehmen, daß die retikuläre Zeichnung der Muskulatur (a) zumindest teilweise durch verbreiterte Bindegewebszüge im Perimysium externum verursacht werden.



Anhand der protonen-gewichteten Aufnahme, welche eine ausgezeichnete Delineation der einzelnen Muskeln aufgrund der deutlich hervortretenden Faszien ermöglichte, wurde im axialen MRT-Bild eine "region of interest" (ROI) als Fläche (Flächeninhalt in cm<sup>2</sup>) des transversal getroffenen Muskels definiert (Abbildung 3), manuell als Umriß zeichnerisch erfaßt und die kalkulierten T1- und T2- Relaxationszeiten dieser Fläche für jeden einzelnen im Querschnitt abgebildeten Muskel der Ober- und Unterschenkel-muskulatur bestimmt.

Abbildung 3

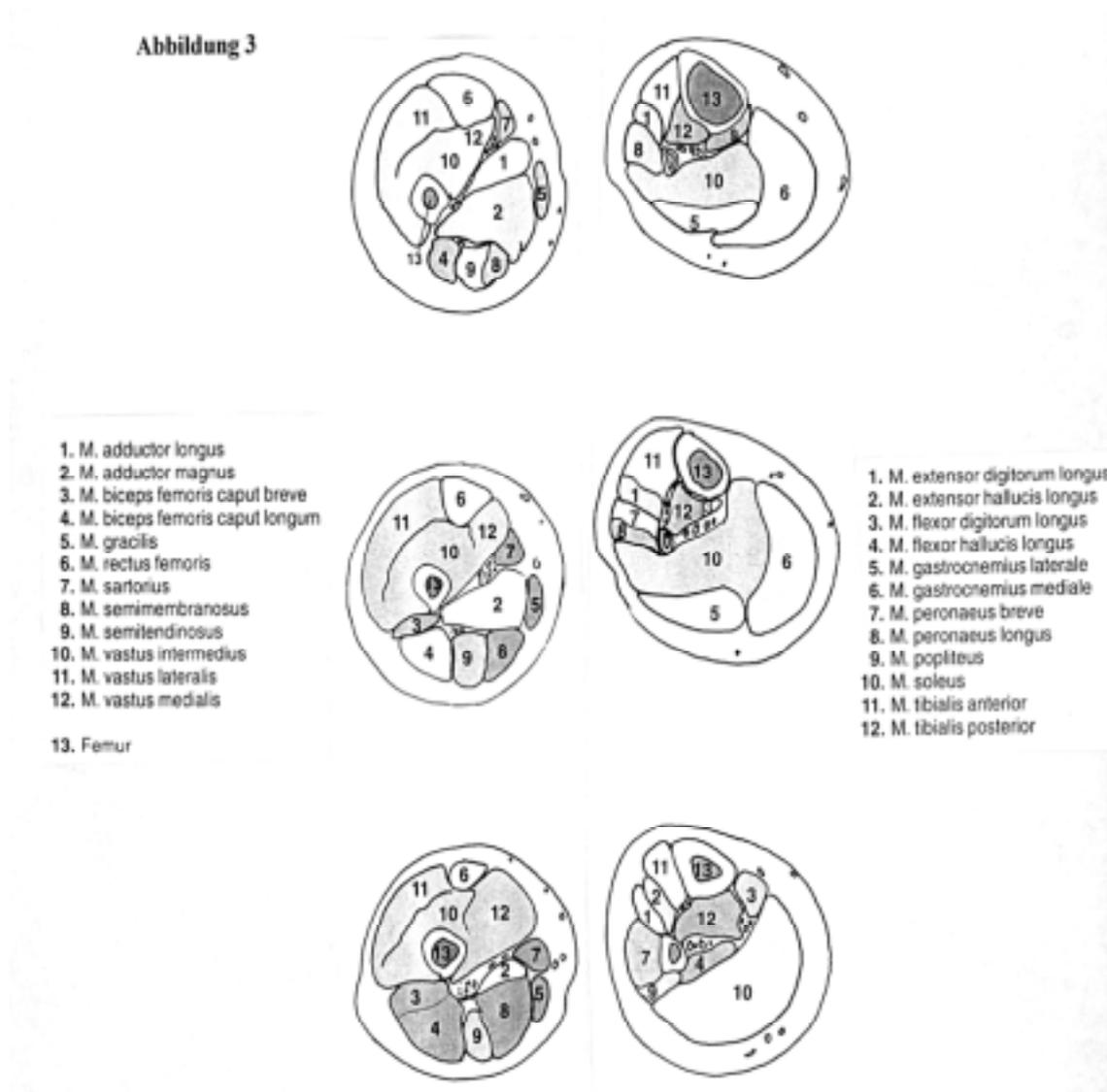


Abbildung 2 und 3

**aus:** *Beese M u. Winkler G (1997) MRT der Muskulatur. Indikationen und Bildinterpretation bei neuromuskulären Erkrankungen, Traumata und Tumoren, 1. Auflage, Thieme*

## 2.4 Biopsieortbestimmung und Materialentnahme

Die Muskelbiopsie stellt für jede neuromuskuläre Erkrankung, die aufgrund anderer Diagnosemethoden nicht eindeutig zugeordnet werden kann, den häufig entscheidenden Abschluß der Diagnostik dar. Der Biopsieort wurde in der vorliegenden Studie kernspintomographisch ausgewählt. Als Kriterien der MRT-gezielten Muskelbiopsie wurden festgelegt:

*der zu biopsierende Muskel muß leicht zugänglich sein*

*der zu biopsierende Muskel darf nicht stark lipomatös degeneriert sein*

*der zu biopsierende Muskel sollte kernspintomographisch betroffen sein*

Im Muskelzentrum Hamburg wird die Technik einer offenen Muskelbiopsie, das heißt die Entnahme unter Sicht nach einem Hautschnitt, bevorzugt. Die Entnahme der Muskelbiopsie erfolgte unter Operationsbedingungen in Lokalanästhesie. Die Lokalanästhesie blieb auf eine Hautinfiltration beschränkt, da eine Muskelinfiltration zu massiven Artefaktbildungen führt. Die Biopsieentnahme wird unter diesen Kautelen als bohrender, dumpfer Schmerz empfunden. Nach dem etwa 4 cm langen Hautschnitt erfolgte unter Sicht die Biopsieentnahme. Für die Diagnostik in Gefrierschnitt-Technik wurde ein Muskelbündel von 25 mm Länge und 7 mm Durchmesser exzidiert und anschließend in flüssigem Stickstoff mit einer Temperatur von etwa -160°C eingefroren. Das Perimysium externum um die Primärfaszikel war in den Muskelbiopsaten regelmäßig angeschnitten. Zur Vermeidung von Kälteartefakten wurde Isopenthan als Kälteleiter verwendet. Die tiefgefrorene Muskelprobe wurde mit einem Kryostat zu 5-10 mm dicken Schnitten weiterverarbeitet und anschließend für die lichtmikroskopische Untersuchung eingefärbt.

## 2.5 Histologische Färbungen

Es kamen `Hämatoxylin-Eosin-Färbung` (HE-Färbung), myofibrilläre `ATPase-Reaktionsfärbung` (ATP-Färbung) und `Oil-Red-O-Färbung` zum Einsatz.

Die Färbung mit Hämatoxylin-Eosin stellt die Muskelfasern tiefrot und das endomysiale, perimysiale und epimysiale Bindegewebe blaßrot dar. Die Zellkerne sind dunkelblau abgesetzt. Die `HE-Färbung` wurde zur Darstellung des Bindegewebeanteils genutzt.

Die myofibrilläre `ATPase-Reaktionsfärbung` erlaubt die Unterscheidung in die verschiedenen Muskelfasertypen (Padykula u. Herman 1955; Brooke u. Kaiser 1970). In Abhängigkeit von der Präinkubation der Kryostatschnitte bei verschiedenen pH-Werten, stellen sich die Fasern in verschiedenen Grauschattierungen dar. Bei der in dieser Studie verwandten Präinkubation bei pH 9.4 sind die Hauptfasertypen gut zu unterscheiden. Während die Typ-I-Fasern einen schwachen Grauton aufweisen, sind die Typ-II-Fasern (IIa,IIb,IIc) dunkelgrau bis schwarz gefärbt. Nebenprodukt der Färbung ist die Darstellung des Bindegewebes (weiß). Der Bindegewebeanteil in der `ATP-Färbung` wurde zusätzlich zum in der `HE-Färbung` ermittelten Bindegewebeanteil ermittelt, um die Genauigkeit der planimetrischen Meßmethode abzuschätzen.

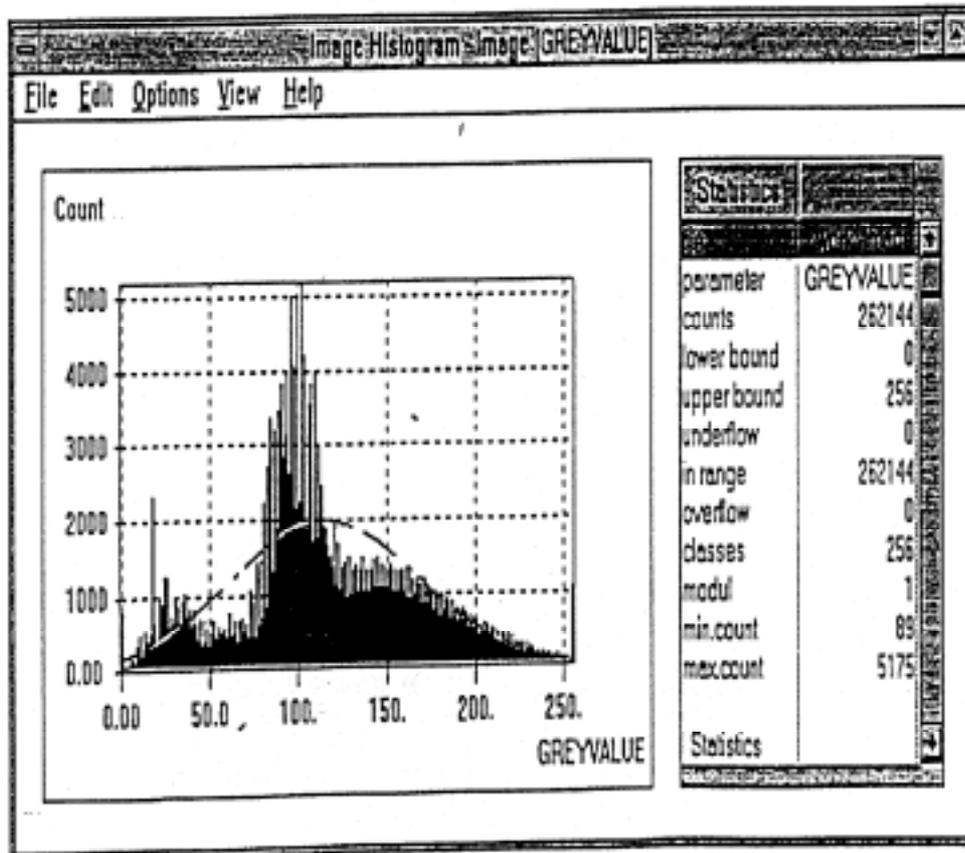
In der `Oil-Red-O-Färbung` stellen sich Muskelfasern hellblau und Zellkerne tiefblau dar. Neutralfette, welche vorwiegend als vakuoläre Lipidpartikel intracellulär gespeichert werden, erscheinen in dieser Färbung als in der Faser zufällig verteilte rötliche Tropfen. Die `Oil-Red-O-Färbung` wurde zur Darstellung des intracellulären (vakuolären) Fettanteils genutzt.

## 2.6 Computergestützte planimetrische Gewebeanalyse

Die durch offene Biopsie gewonnene Gewebeprobe wurde nach ihrer Färbung einer Auswertung mittels Lichtmikroskop, Mikroskop Kamera (*Axioplan Universal Microscope, Mikroskop Kamera MC 100, Carl Zeiss, Oberkochen*) und computergestützter Planimetrie (*KS 100 mit KONTRON-Frame-grabber, Kontron Imaging Systems*) unterzogen. Anhand der Übersicht in 5-facher Vergrößerung wurde unter dem Lichtmikroskop eine artefaktfreie Region ausgewählt. In der 10-fachen Vergrößerung wurde ein Bildausschnitt mit der durchschnittlichen Kantenlänge von ca. 1 cm x 1 cm bei konstanten Belichtungsverhältnissen digital aufgenommen und anschließend per Computer unter Zuhilfenahme einer Bearbeitungssoftware (*KS 100 (Rel. 1.0) mit KONTRON-Frame-grabber, Kontron Imaging Systems*) nachbearbeitet.

Die Aufnahmen wurden zunächst einheitlich in Graustufen (Grauwerteskala mit 256 Grauwerten) umgesetzt, deren Verteilung in Form eines Histogramms durch die Bearbeitungssoftware dargestellt wurde (Abbildung 4).

**Abbildung 4**



Aus: KONTRON Imaging System KS 100 - Rel. 1.0 (May 1994), Manual, S. 5-69

Innerhalb dieser Kurve ließ sich ein Grauwert als Schwellenwert festlegen, der dem Punkt maximaler Steigung der Verteilungskurve (Kontrastsprung) entsprach. Im Bearbeitungsmodus wurde nun der Grauwerteumfang auf schwarz und weiß anhand des gewonnenen Schwellenwertes reduziert. Sowohl die Präparate in `HE-Färbung` als auch in `ATP-Färbung` wurden anhand des geschilderten Modus ausgewertet. Die zellulären Strukturen der quergetroffenen Muskelfasern in der `HE-Färbung` ließen sich so eindeutig mittels des zuvor bestimmten Schwellenwertes vom umhüllenden Endomysium und Perimysium internum trennen. Der Anteil der weiß (Endomysium/Perimysium internum) dargestellten und schwarz (Muskelfaserquerschnitt) dargestellten Bildpunkte (Pixel) wurde rechnergestützt ausgewertet, die Anzahl der weißen bzw. schwarzen Bildpunkte als Prozent der Gesamtbildpunktezahl des Ausschnitts angegeben und somit der relative Anteil der jeweiligen Gewebekomponente bestimmt. In der Auswertung der `ATP-Färbungen` wurde ähnlich verfahren. Hier waren jedoch drei Komponenten, Typ-1-Fasern, Typ-2-Fasern und Endomysium bzw. Perimysium internum zu berücksichtigen. Durch zwei Schwellenwerte konnten die drei Komponenten gegeneinander kontrastiert werden und ihr relativer als auch absoluter Anteil am Ausschnitt bestimmt werden.

## **2.7 Semiquantitative Bestimmung des Bindegewebeanteils und des intracellulären, sowie perimysialen Fettanteils des Biopsats**

Für die semiquantitative Graduierung des intracellulären sowie perimysialen Fettanteils als auch des Bindegewebeanteils wurden von den Gewebsschnitten in `HE-Färbung` und `Oil-Red-O-Färbung` Photographien (*Axioplan Universal Microscope, Mikroskop Kamera MC 100, Carl Zeiss Oberkochen*) in 20- und 40-facher Vergrößerung erstellt. Diese wurden von zwei histologisch erfahrenen Untersuchern unabhängig voneinander hinsichtlich der nachfolgend genannten histologischen Parameter graduiert.

Die Graduierung des intracellulären (vacuolären) und perimysialen Fettanteils sowie des Bindegewebeanteils im histologischen Präparat erfolgte mittels der Kategorien ‚kein‘, ‚mäßig‘, ‚viel Fett‘ beziehungsweise ‚normal‘, ‚mäßig‘, ‚stark angehobener Bindegewebeanteil‘.

## 2.8 Statistische Auswertung

Die gewonnenen Daten aus MR-Bildgebung, MR-Relaxometrie, computergestützter planimetrischer Analyse und semiquantitativer Graduierung wurden auf einem Digital PC unter Verwendung des Statistikprogramms SPSS for MS Windows (*Statistical Package for Social Sciences, Release 6.1., SPSS Inc.*) ausgewertet sowie graphisch dargestellt. Im Einzelnen wurden Prüfungen zur Reliabilität (Mehrfachmessungen, Vergleichsmessungen, Intraobserver-Variabilität, Interrater-Variabilität), Normalverteilung und abschließend Korrelationsprüfungen durchgeführt.

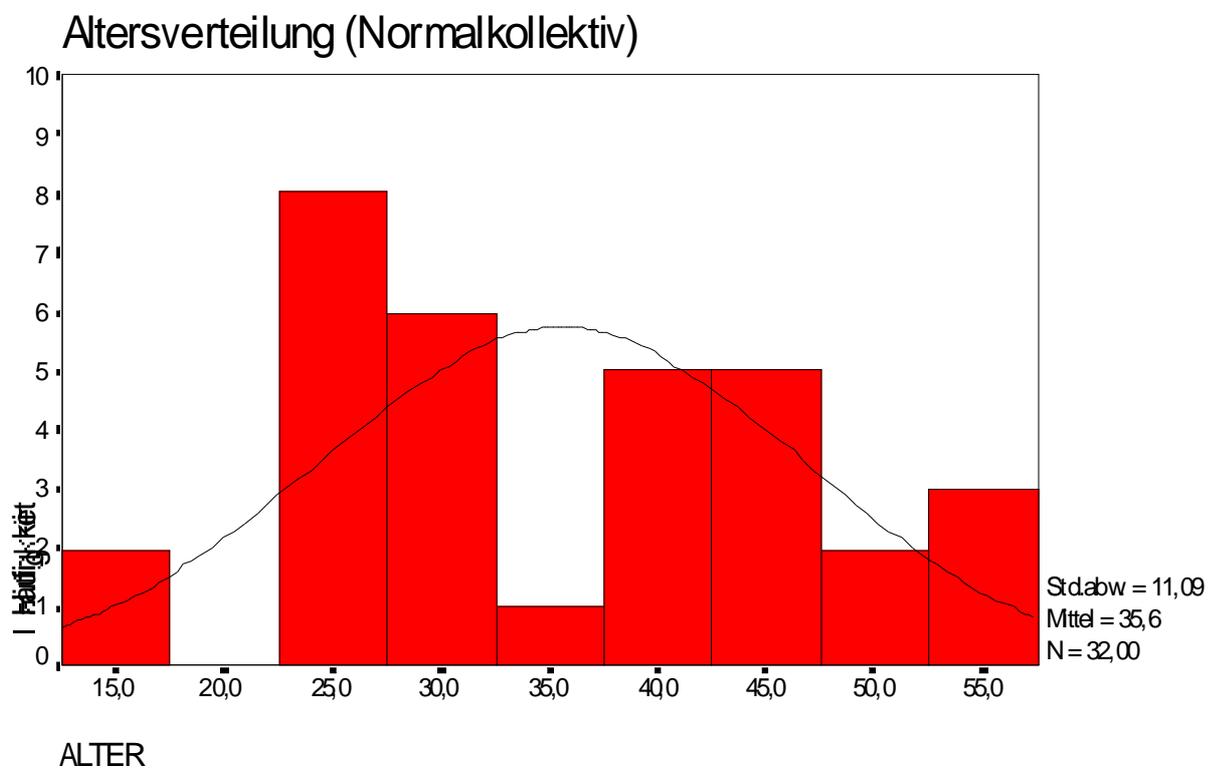
Die Normalverteilung wurde unter Verwendung des Kolmogorov-Smirnov-Index überprüft. Die Ergebnisse der MR-Relaxometrie und der computergestützten planimetrischen Auswertung der Histologie wurden hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit anhand von Mehrfachmessungen einer 'region of interest' (Intraobserver-Variabilität), Mehrfachmessungen desselben histologischen Präparates bzw. durch Vergleichsmessungen in unterschiedlichen Färbungen überprüft. Gleichfalls wurden die Ergebnisse der semiquantitativen Graduierung auf Interrater-Variabilität überprüft. Die Korrelationsprüfungen wurden mittels der Verfahren von Spearman beziehungsweise Pearson je nach Skalenniveau der Variablen durchgeführt. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson setzt intervallskalierte und normalverteilte Variablen, die Rangkorrelation nach Spearman hingegen lediglich ordinalskalierte Variablen voraus. Beide Verfahren liefern neben einem Korrelationskoeffizienten  $r$  auch die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  für die Arbeitshypothese. Die Ergebnisse wurden mit dem softwareeigenen Grafikeditor graphisch aufbereitet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Erhobene Daten des Normalkollektivs

##### 3.1.1 Altersverteilung

Abbildung 5



### 3.1.2 Ergebnisse der Kernspintomographie für das Normalkollektiv (Relaxometrie)

**Tabelle 1**

*Gemessene Relaxationszeiten in den "regions of interest" (ROI) des Normalkollektivs*

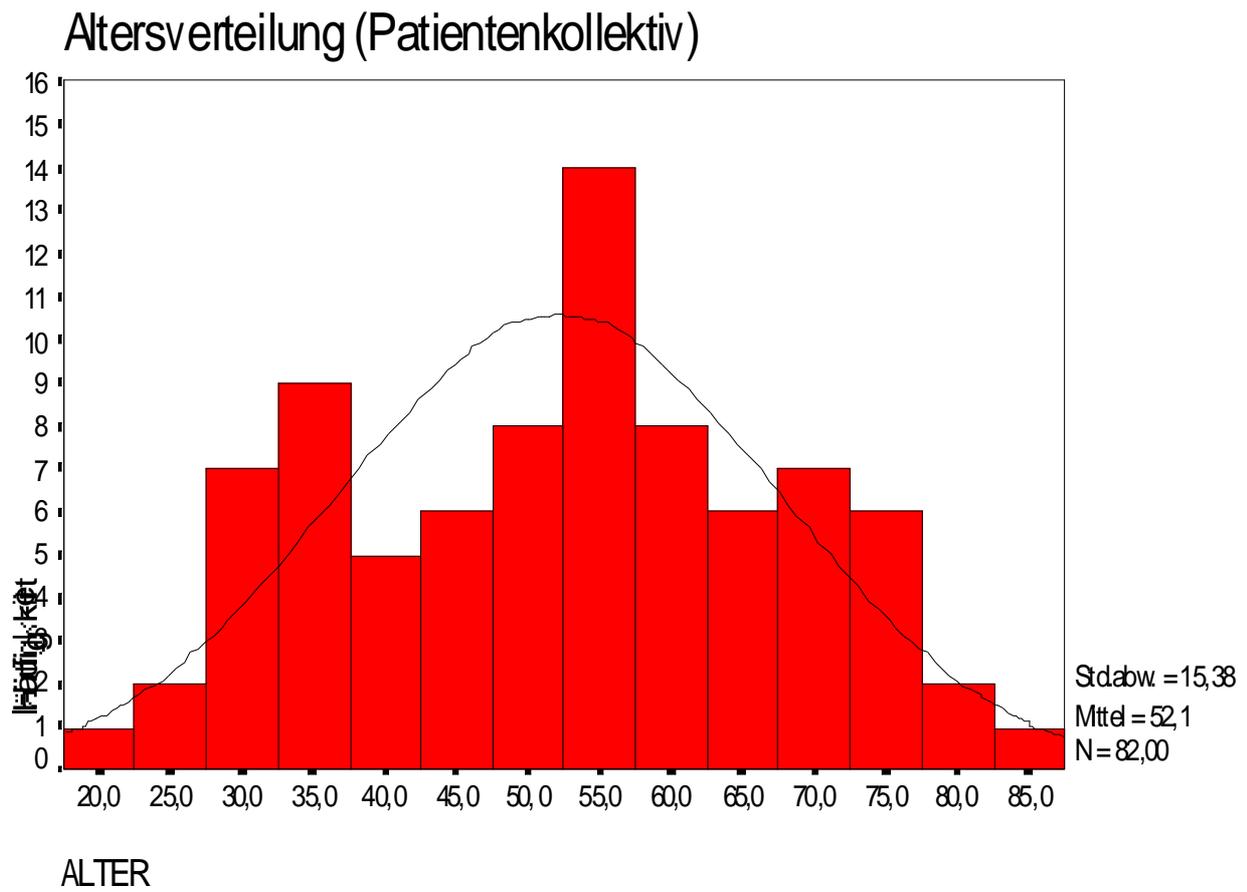
	n =	T1-Relaxation (ms)	Std-Dev.	n =	T2-Relaxation (ms)	Std.- Dev.
(1) M.rect.fem.re.	(24)	575	22	(24)	35	2
(6) M.rect.fem.li.	(24)	578	23	(23)	34	2
(4) M.tib.ant.re.	(24)	585	27	(24)	37	3
(9) M.tib.ant.li.	(24)	582	31	(24)	36	3
(2) M.vast.lat.re.	(24)	565	20	(24)	37	2
(7) M.vast.lat.li.	(24)	572	20	(23)	38	8
(3) M.vast.med.re.	(24)	584	22	(24)	38	4
(8) M.vast.med.li.	(24)	560	28	(23)	35	7
(5) M.gastrocn.re.	(22)	577	20	(22)	40	3
(10) M.gastrocn.li	(22)	573	20	(22)	39	4
Mittelwert Gesamt		575.1	23.5		36.9	3.8

n= Anzahl der Fälle, Mittelwert der T1/T2Relaxationszeit, einfache Standardabw.

## 3.2 Erhobene Daten des Patientenkollektivs

### 3.2.1 Altersverteilung

Abbildung 6



### 3.2.2 Ergebnisse der Kernspintomographie für das Patientenkollektiv (Relaxometrie)

**Tabelle 2**

*Gemessene Relaxationszeiten in den “regions of interest” (ROI) des Patientenkollektivs*

	<b>n =</b>	<b>T1-Relaxation</b>	<b>n =</b>	<b>T2-Relaxation</b>
		<b>(ms) *</b>		<b>(ms) *</b>
(1) M.rect.fem.re.	(4)	557-591 (571)	(4)	33-49 (39)
(6) M.rect.fem.li.	(3)	620-751 (694)	(3)	36-63 (48)
(4) M.tib.ant.re.	(30)	375-779 (590)	(30)	36-87 (48)
(9) M.tib.ant.li.	(15)	419-717 (594)	(15)	35-66 (49)
(2) M.vast.lat.re.	(13)	456-623 (553)	(13)	37-69 (48)
(7) M.vast.lat.li.	(6)	508-638 (558)	(6)	38-47 (43)
(3) M.vast.med.re.	(0)		(0)	
(8) M.vast.med.li.	(2)	498, 577 (537)	(2)	43, 53 (48)
(5) M.gastrocn.re.	(8)	359-701 (567)	(9)	37-82 (53)
(10) M.gastrocn.li.	(1)	570	(1)	49

n= Anzahl der Fälle, \* kleinster-größter Wert, ()= Mittelwert

### 3.2.3 Ergebnisse der Kernspintomographie (Bildbeurteilung)

Ergebnisse der semiquantitativen Graduierung durch zwei unabhängige Untersucher

#### 3.2.3.1 semiquantitative Beurteilung des Fettanteils in der T1-gewichteten kernspintomographischen Aufnahme

**Tabelle 3**

*Graduierung des Fettanteils ("VisuFett") im T1-gew. Bild*

	normaler Anteil (Grad 1)	angehobener Anteil (Grad 2)	stark angeh. Anteil (Grad 3)
n = x / 80	36 / 80	36 / 80	8 / 80
Prozent	45	45	10

Interrater-Variabilität als Ausdruck einer differenten Graduierung in Prozent der Fälle mit Abweichung um mehr als ein Grad: (n = 6) 7,5 %

#### 3.2.3.2 semiquantitative Beurteilung der Ödemkomponente in der kernspintomographischen Aufnahme in STIR-Technik

**Tabelle 4**

*Graduierung des Ödems ("Ödem") in den Aufnahmen in STIR-Technik*

	kein Ödem (Grad 1)	leichtes Ödem (Grad 2)	starkes Ödem (Grad 3)
n= x / 80	32 / 80	24 / 80	24 / 80
Prozent	40	30	30

Interrater-Variabilität als Ausdruck einer differenten Graduierung in Prozent der Fälle mit Abweichung um mehr als ein Grad: (n= 4) 5 %

### 3.3 Vergleich der Ergebnisse der kernspintomographischen Untersuchung

#### 3.3.1 Vergleich Relaxometrie von Normal- und Patientenkollektiv

Tabelle 5

*Vergleich der Relaxationszeiten Normalkollektiv / Patientenkollektiv*

MUSKEL (ROI)	T1 (N.-KOL.) [in ms]	T1 (P.-KOL.) [in ms]	T2 (N.-KOL.) [in ms]	T2 (P.-KOL.) [in ms]
M.rect.fem.re.	575 (SD 22)	571	35 (SD 2)	39
M.rect.fem.li.	578 (SD 23)	694	34 (SD 2)	48
M.tib.ant.re.	585 (SD 27)	590	37 (SD 3)	48
M.tib.ant.li.	582 (SD 31)	594	36 (SD 3)	49
M.vast.lat.re.	565 (SD 20)	553	37 (SD 2)	48
M.vast.lat.li.	572 (SD 20)	558	38 (SD 8)	43
M.vast.med.re.	584 (SD 22)	n.a.	38 (SD 4)	n.a.
M.vast.med.li.	560 (SD 28)	537	35 (SD 7)	48
M.gastrocn.re.	577 (SD 20)	567	40 (SD 3)	53
M.gastrocn.li.	573 (SD 20)	560	39 (SD 4)	49

Die Angaben entsprechen Mittelwerten der erhobenen Relaxationszeiten des Normal- und Patientenkollektivs. SD bezeichnet die Standardabweichung, n.a.= nicht anwendbar aufgrund fehlender Daten.

### 3.3.2 Vergleich der T2-Relaxationszeiten einzelner Muskeln (exemplarisch): (graphische Gegenüberstellung Normalkollektiv / Patientenkollektiv)

Abbildung 7

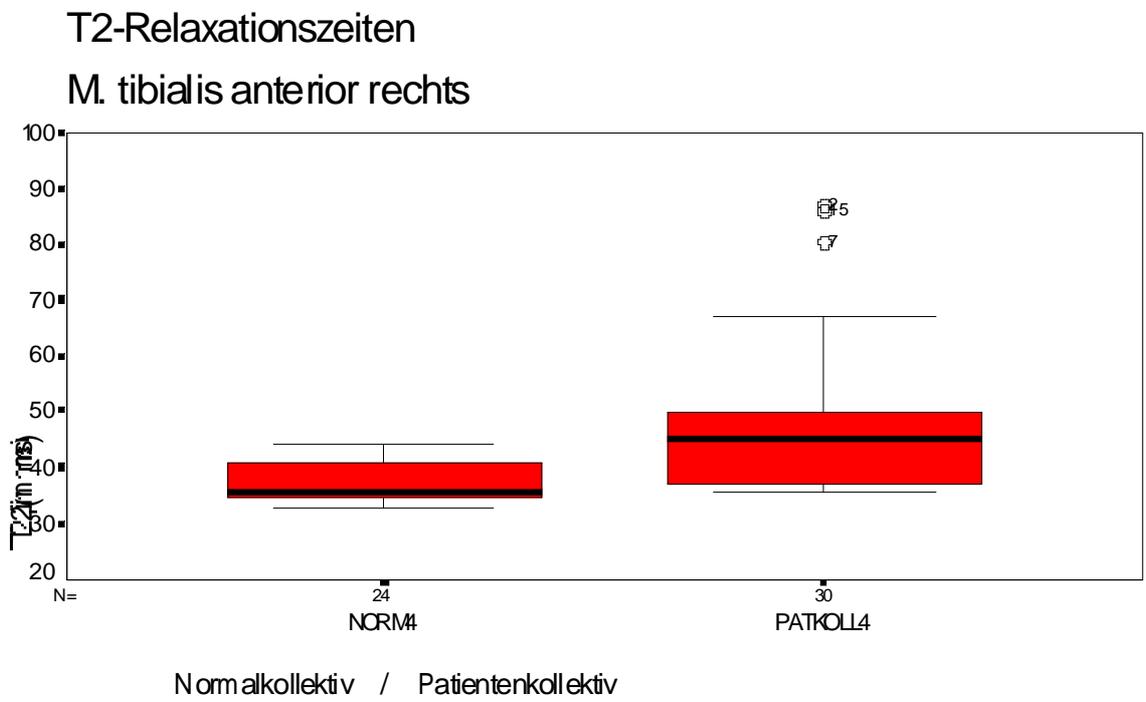


Abbildung 8

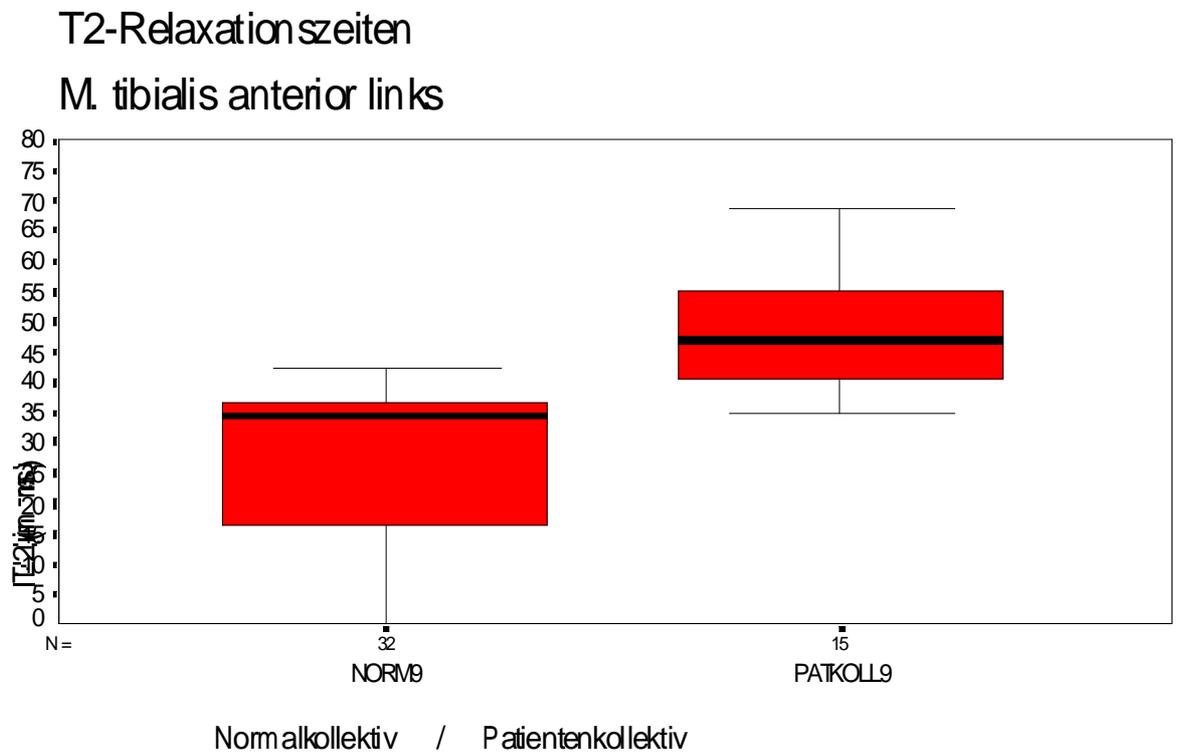


Abbildung 9

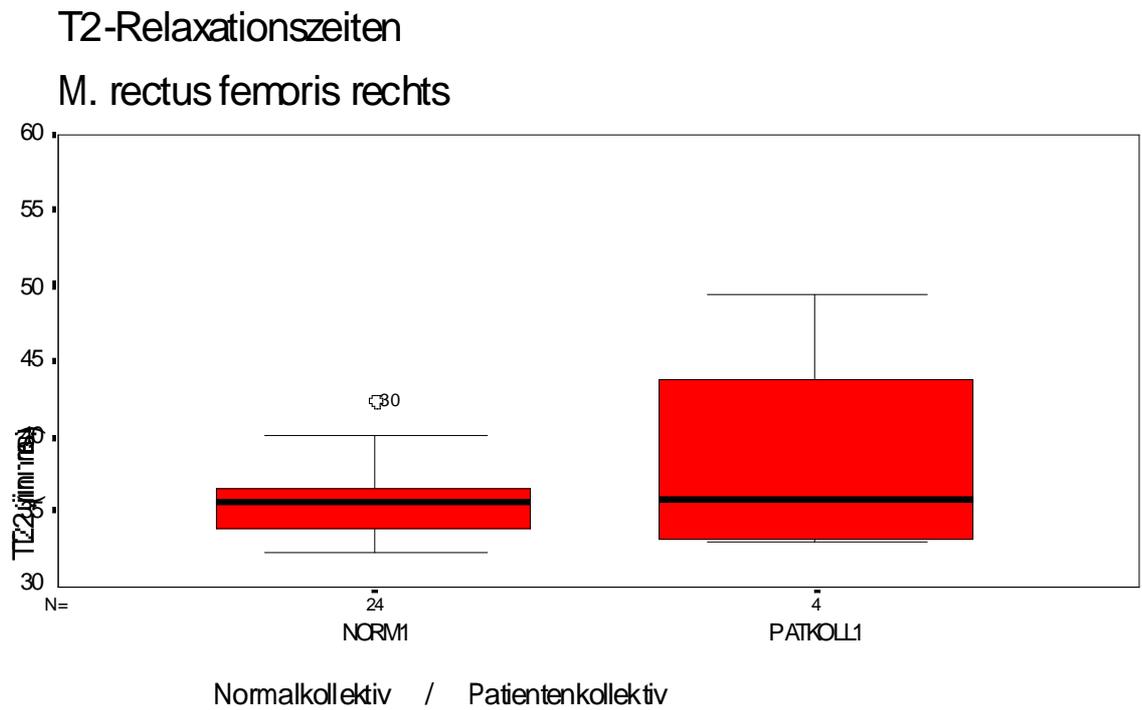


Abbildung 10

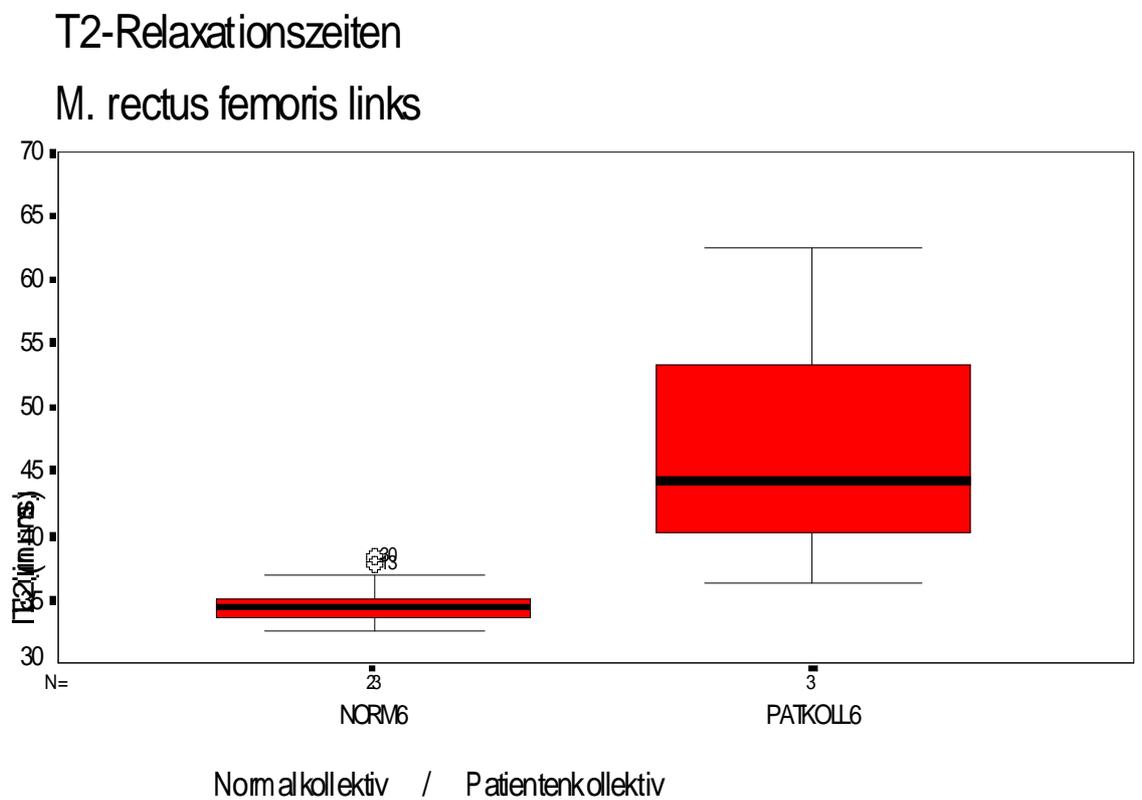
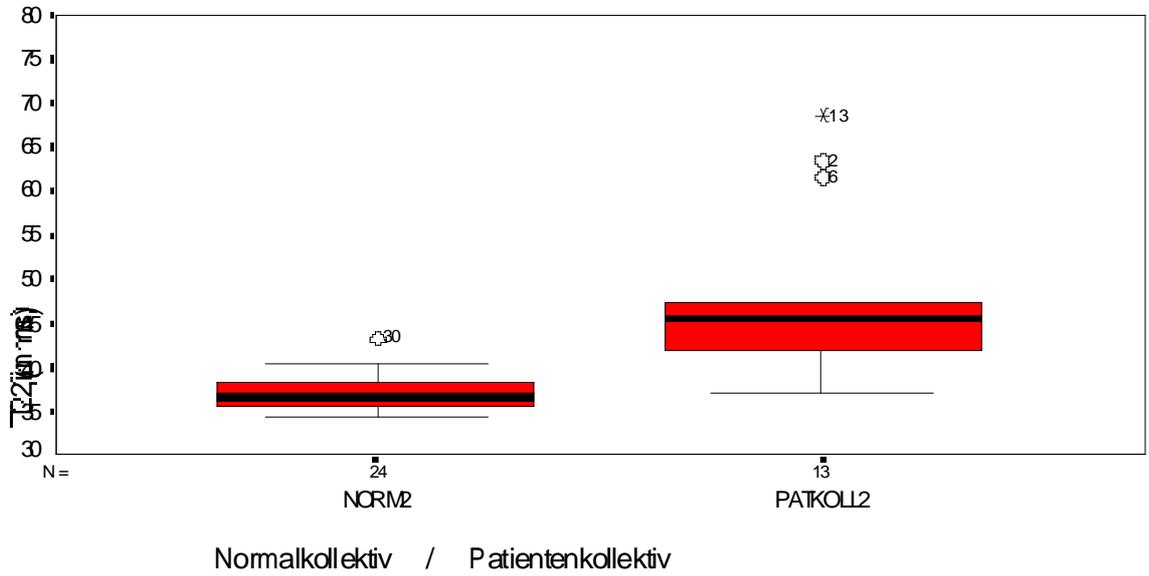


Abbildung 11

T2-Relaxationszeiten  
M. vastus lateralis rechts



### 3.4 Ergebnisse der Histologie

#### 3.4.1 semiquantitativ ermittelter intracellulärer Fettanteil der Präparate des Patientenkollektivs

Tabelle 6

*Graduierung des intracellulären (vacuolären) Fettanteils im histologischen Präparat (Oil-Red-O-Färbung)*

	normaler Anteil Grad 1)	angehobener Anteil (Grad 2)	stark angeh. Anteil (Grad 3)
n = x / 77	31 / 77	16 / 77	30 / 77
Prozent	40,3	20,8	38,9

Interrater-Variabilität als Ausdruck einer differenten Graduierung der Untersucher in Prozent der Fälle mit Abweichung um mehr als ein Grad: (n= 3) 4 %

#### 3.4.2 semiquantitativ ermittelter perimysialer Fettanteil der Präparate des Patientenkollektivs

Tabelle 7

*Graduierung des perimysialen Fettanteils im histologischen Präparat (HE-Färbung)*

	normaler Anteil (Grad 1)	angehobener Anteil (Grad 2)	stark angeh. Anteil (Grad 3)
n = x / 79	40 / 79	31 / 79	8 / 79
Prozent	50,6	39,2	10,1

Interrater-Variabilität als Ausdruck einer differenten Graduierung in Prozent der Fälle mit Abweichung um mehr als ein Grad: (n= 2) 2,5 %

### 3.4.3 planimetrisch ermittelter Bindegewebeanteil der Präparate des Patientenkollektivs

Abbildung 12

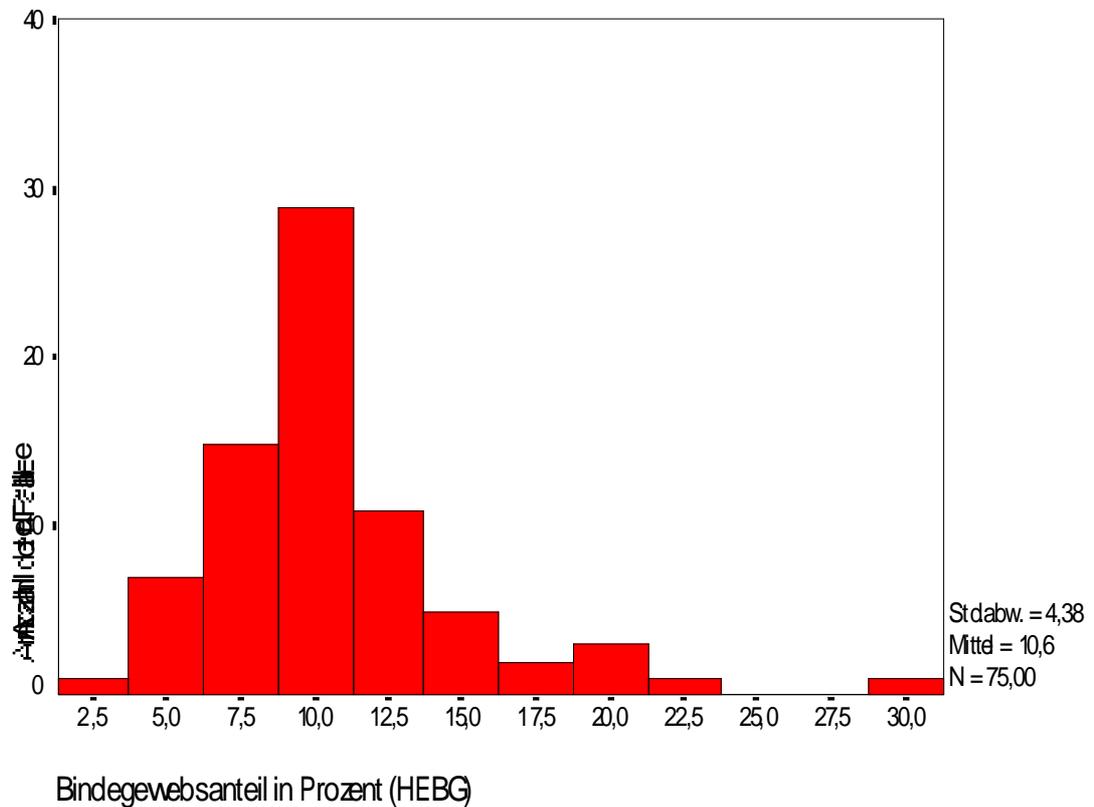


Tabelle 8

*Graduierung des Bindegewebeanteils im histologischen Präparat (HE-Färbung)*

	normaler Anteil (Grad 1)	angehobener Anteil (Grad 2)	stark angeh. Anteil (Grad 3)
n = x / 79	40 / 79	31 / 79	8 / 79
Prozent	51,9	40,5	7,6

Interratervariabilität als Ausdruck einer differenten Graduierung in Prozent der Fälle mit Abweichung um mehr als ein Grad: (n= 4) 5 %

### 3.4.4 planimetrisch ermittelter Anteil an Typ-1 und Typ-2-Fasern der Präparate des Patientenkollektivs

Abbildung 13

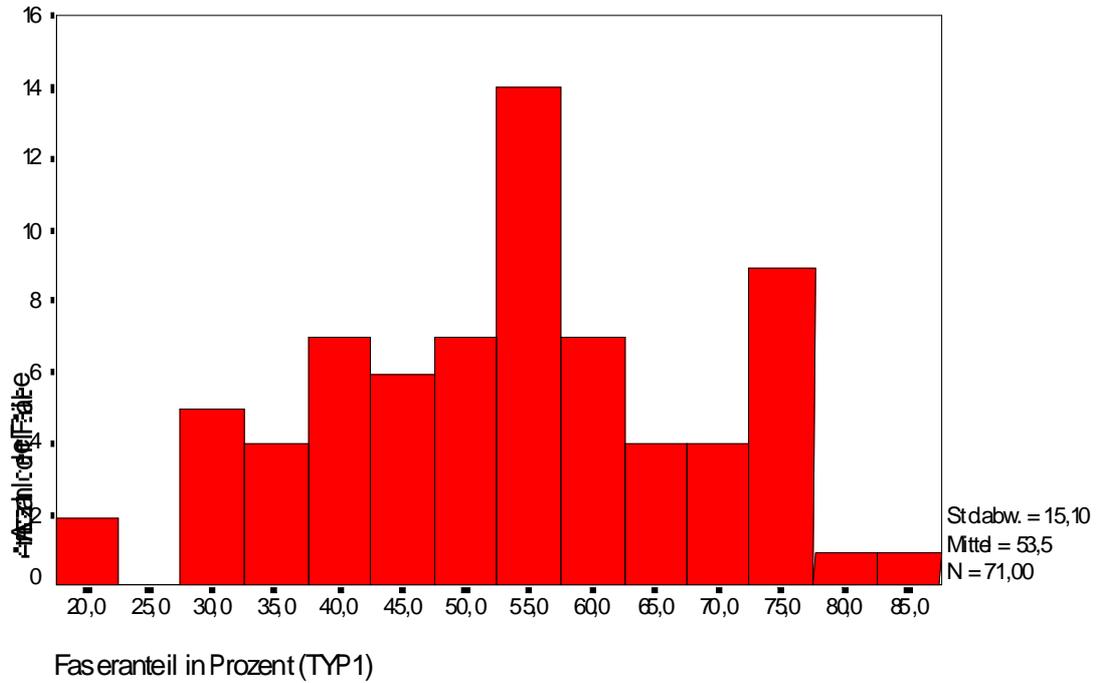
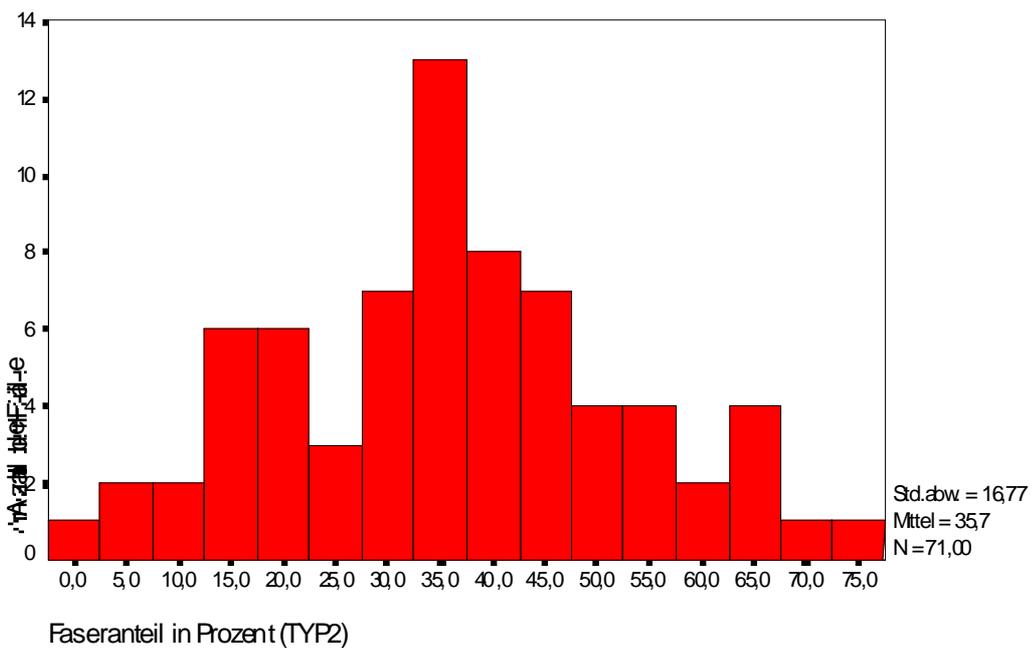


Abbildung 14



### 3.5 Ergebnisse der Prüfungen zu Reliabilität und Meßgenauigkeit der Verfahren

#### 3.5.1 Intraobserver-Reliabilität in Bezug auf die Ergebnisse der Relaxometrie in der Kernspintomographie

Mehrfachmessungen ergaben eine Ungenauigkeit von 2% der Mittelwerte der Relaxationszeitbestimmungen bedingt durch unterschiedlich manuell definierte regions of interest (ROI).

#### 3.5.2 Überprüfung der Messgenauigkeit der computergestützten Planimetrie

##### 3.5.2.1 Mehrfachmessungen

Bestimmung des Bindegewebeanteils als Prozent der Ausschnittsfläche in einem Präparat (HE- oder ATP-Färbung). Messung 1-3 mit unterschiedlicher Ausschnittsgröße (Pixelzahl), entsprechender Prozentangabe des Bindegewebeanteils im Ausschnitt und Differenzbetrag der Messungen.

**Tabelle 9**

Mehrfachmessung	Präparat-Nummer	Pixelzahl / Messung 1	Pixelzahl / Messung 2	Pixelzahl / Messung 3	Differenz
Fall 1	100 / 94	213375 / 11.37 %	130383 / 11.45 %	/	0.08 %
Fall 2	146 /94	200367 / 8.23 %	102627 / 8.88 %	47795 / 8.18 %	0.7 %
Fall 3	56 / 94	130255 / 5.23 %	88485 / 8.61 %	/	3.38 %
Fall 4	64 /94	209999 / 17.54 %	209625 / 14.54 %	121797 / 13.87 %	3.67 %
Fall 5	57 /94	169190 / 8.11 %	173510 / 6.88 %	/	1.23 %
Fall 6	120 /94	215651 / 7.72 %	166675 / 7.73 %	166085 / 5.83 %	1.9 %
Fall 7	63 /94	209253 / 12.27 %	138481 / 13.99 %	/	0.28 %
Fall 8	102 /94	144279 / 5.24 %	428835 / 5.83 %	/	0.59 %
Fall 9	98/94	197079 / 4.18 %	196345 / 4.12 %	118531 / 5.77 %	1.65 %
			<b>durchschnittliche Abweichung</b>		<b>1.10 %</b>

##### 3.5.2.2 Vergleichsmessungen

Gewebeanteil in Prozent der Ausschnittsfläche in zwei unterschiedlichen Färbungen (Bindegewebeanteil in der ATP- und HE-Färbung). Die Ausschnittsgröße wurde konstant gehalten. Differenzbetrag der Messungen in Prozent.

**Tabelle 10**

Vergleichsmessung	Präparat-Nummer	Messung 1 HE	Messung 2 ATP	Differenz
Fall 1	133/94	8.93 %	12,74 %	3,81 %
Fall 2	130/94	9.81 %	7.84 %	1.97 %
Fall 3	125/94	8.87 %	9.69 %	0.82 %
Fall 4	127/94	8.99 %	14.99 %	6 %
Fall 5	54/94	12.77 %	10.58 %	2.19 %
Fall 6	53/94	14.23 %	12.74 %	1.49 %
Fall 7	154/94	8.72 %	6.66 %	2.06 %
Fall 8	67/94	8.30 %	11.90 %	3.6 %
Fall 9	155/94	10.75 %	11.70 %	0.95 %
Fall 10	115/94	18.00 %	23.63 %	5.63%
Fall 11	161/94	14.36 %	16.35 %	1.99 %
Fall 12	133/94	8.93 %	12.74 %	3.81 %
Fall 13	137/94	7.32 %	10.55 %	3.23 %
Fall 14	68/94	10.65 %	13.92 %	3.27 %
Fall 15	100/94	11.37 %	9.28 %	2.09 %
		<b>durchschnittliche Abweichung:</b>		<b>2.6 %</b>

## 3.6 Korrelationsprüfungen

Darstellung der Korrelationsprüfungen zwischen T1- / T2-Relaxationszeitmessungen der regions of interest (ROI) beziehungsweise der semiquantitativen Daten der Bildbegutachtung und den aus der histologischen Analyse gewonnenen Daten nach der Formel von Spearman beziehungsweise Pearson.

### 3.6.1 Übersicht über die Parameter der Kernspintomographie

- 1) "T1": entspricht der longitudinalen Relaxationszeit (T1-Relaxationszeit)
- 2) "T2": entspricht der transversalen Relaxationszeit (T2-Relaxationszeit)
- 3) "VisuFett": entspricht der semiquantitativen Einschätzung des Fettanteils in der T1-gew. kernspintomographischen Aufnahme
- 4) "Ödem": entspricht der semiquantitativ erfaßten Ödemkomponente in der kernspintomographischen Aufnahme in STIR-Technik

### 3.6.2 Übersicht über die Parameter der Histologie

#### Gewebeparameter "Fett":

- 5) "PeriFett": entspricht der semiquantitativen Einschätzung des perimysialen Fettanteils im histologischen Schnittpräparat (HE-Färbung)
- 6) "IntraFett": entspricht der semiquantitativen Einschätzung des intracellulär (vacuolär) gespeicherten Fettanteils im histologischen Schnittpräparat (Oil-Red-O-Färbung)

#### Gewebeparameter "Bindegewebe":

- 7) "HEBG": entspricht dem planimetrisch bestimmten Bindegewebeanteil im histologischen Schnittpräparat (HE-Färbung)
- 8) "Bindegew.": entspricht der semiquantitativen Einschätzung des Bindegewebeanteils im histologischen Schnittpräparat (HE-Färbung)

**Gewebeparameter “Fasertyp”:**

- 9) “Typ-1”: entspricht dem planimetrisch bestimmten Anteil an Typ-1-Muskelfasern im histologischen Schnittpräparat (ATP-Färbung)
- 10) “Typ-2”: entspricht dem planimetrisch bestimmten Anteil an Typ-2-Muskelfasern im histologischen Schnittpräparat (ATP-Färbung)

### 3.6.3 Normalverteilungsprüfung der intervallskalierten Variablen mittels

#### Kolmogorov - Smirnov - Index

##### *Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test*

“T1”

*Test distribution - Normal*

*Mean: 589,930*

*Standard Deviation: 73,675*

*Cases: 63*

*Most extreme differences*

<i>Absolute</i>	<i>Positive</i>	<i>Negative</i>	<i>K-S Z</i>	<i>2-Tailed P</i>
<i>,08143</i>	<i>,08092</i>	<i>-,08143</i>	<i>,6463</i>	<i>,7976</i>

##### *Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test*

“T2”

*Test distribution - Normal*

*Mean: 45,963*

*Standard Deviation: 10,995*

*Cases: 63*

*Most extreme differences*

<i>Absolute</i>	<i>Positive</i>	<i>Negative</i>	<i>K-S Z</i>	<i>2-Tailed P</i>
<i>,17673</i>	<i>,17673</i>	<i>-,14348</i>	<i>1,4028</i>	<i>,0391</i>

##### *Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test*

“TYP-1”

*Test distribution - Normal*

*Mean: 53,9995*

*Standard Deviation: 14,7938*

*Cases: 63*

*Most extreme differences*

<i>Absolute</i>	<i>Positive</i>	<i>Negative</i>	<i>K-S Z</i>	<i>2-Tailed P</i>
<i>,08904</i>	<i>,05680</i>	<i>-,08904</i>	<i>,7067</i>	<i>,7000</i>

*Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test*

**“TYP-2”**

*Test distribution - Normal*

*Mean: 35,1495*

*Standard Deviation: 16,3506*

*Cases: 63*

*Most extreme differences*

<u><i>Absolute</i></u>	<u><i>Positive</i></u>	<u><i>Negative</i></u>	<u><i>K-S Z</i></u>	<u><i>2-Tailed P</i></u>
<i>,07991</i>	<i>,07991</i>	<i>-,07251</i>	<i>,6343</i>	<i>,8159</i>

*Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test*

**“HEBG”**

*Test distribution - Normal*

*Mean: 10,32*

*Standard Deviation: 3,69*

*Cases: 63*

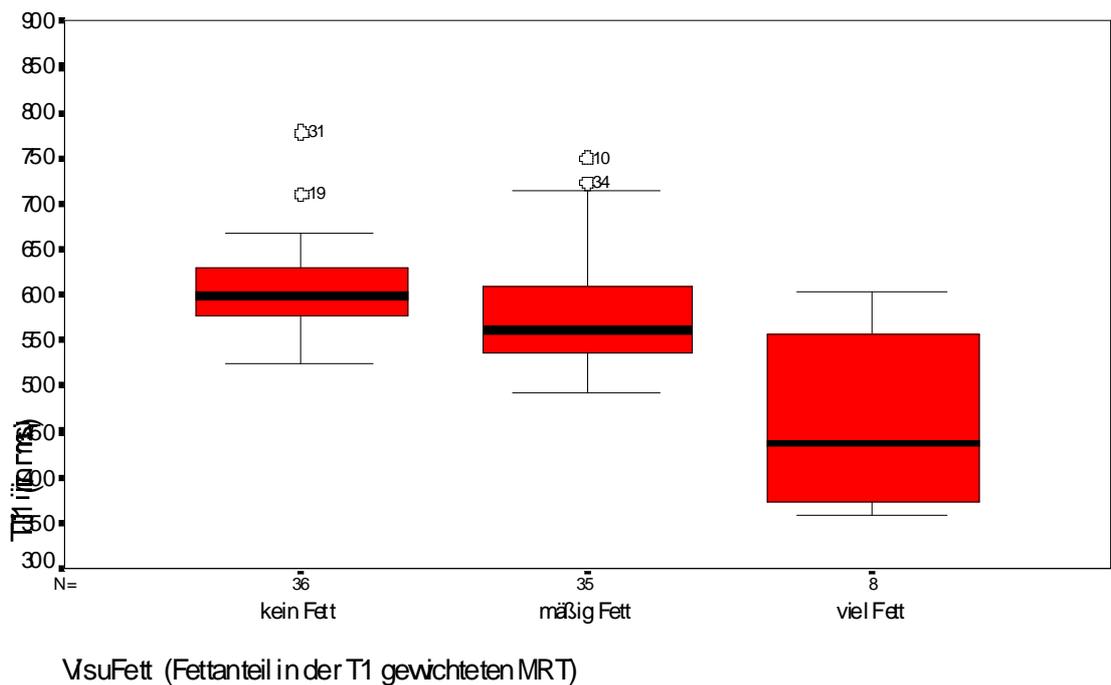
*Most extreme differences*

<u><i>Absolute</i></u>	<u><i>Positive</i></u>	<u><i>Negative</i></u>	<u><i>K-S Z</i></u>	<u><i>2-Tailed P</i></u>
<i>,14745</i>	<i>,14745</i>	<i>-,08917</i>	<i>1,1703</i>	<i>,1292</i>

### 3.6.4 T1-Relaxationszeiten korreliert mit den untersuchten Parametern

#### 3.6.4.1 Korrelation der T1-Relaxationsmessung des Muskelareals zur semiquantitativen Einschätzung des Fettanteils auf der T1-gew. kernspintomographischen Aufnahme

Abbildung 15



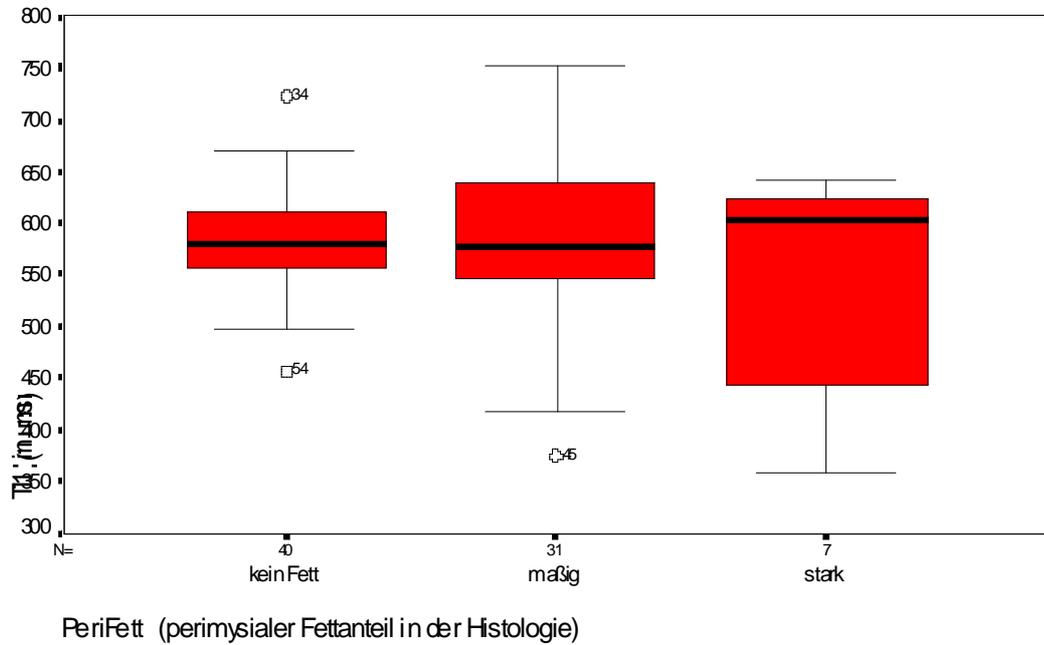
#### Korrelationsprüfung

Tabelle 11

T1 / VisuFett	Korrelation nach Spearman
Anzahl der Fälle $n =$	79
Korrelationskoeffizient $r =$	- 0,4166
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	< 0,001

**3.6.4.2 Korrelation der T1-Relaxationsmessung des Muskelareals zur semiquantitativen Einschätzung des perimysialen Fettanteils im histologischen Präparat**

**Abbildung 16**



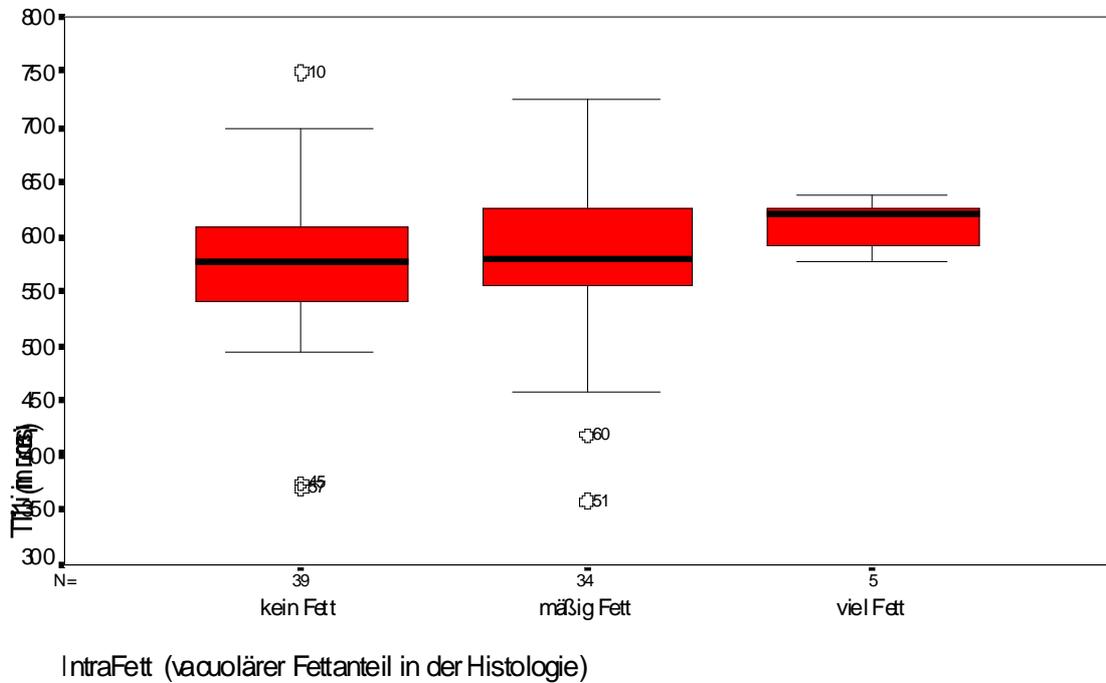
**Korrelationsprüfung**

**Tabelle 12**

T1 / PeriFett	Korrelation nach Spearman
Anzahl der Fälle $n =$	78
Korrelationskoeffizient $r =$	- 0,0116
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	0,920

**3.6.4.3 Korrelation der T1-Relaxationsmessung des Muskelareals zur semiquantitativen Einschätzung des intracellulären (vacuolären) Fettanteils im histologischen Präparat**

**Abbildung 18**



**Korrelationsprüfungen**

**Tabelle 13**

T1 / IntraFett	Korrelation nach Spearman
Anzahl der Fälle $n =$	78
Korrelationskoeffizient $r =$	0,1249
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	0,276

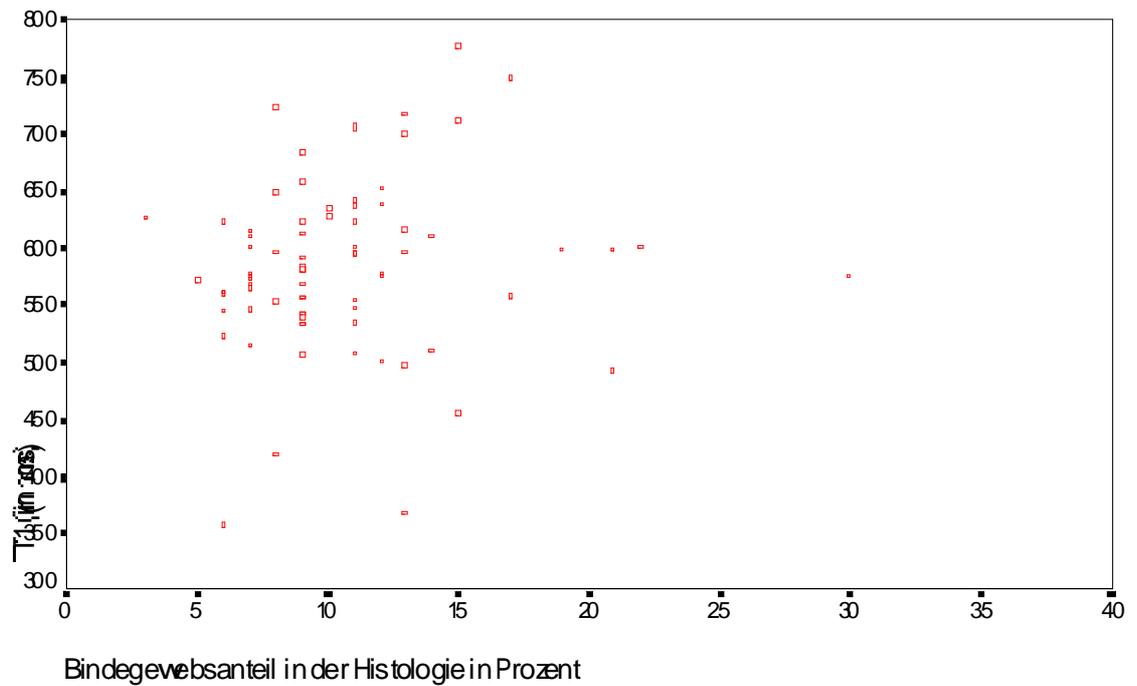
Korrelationsprüfung nach Ausschluß aller Patienten ( $n=7$ ), die in der histologischen Graduierung des perimysialen Fettanteils einen stark angehobenen Fettanteil aufwiesen (Grad 3).

**Tabelle 14**

<b>T1 / IntraFett</b>	<b>Korrelation nach Spearman</b>
Anzahl der Fälle $n =$	71
Korrelationskoeffizient $r =$	0,1469
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	0,222

### 3.6.4.4 Korrelation der T1- Relaxationsmessung des Muskelareals zum planimetrisch bestimmten Bindegewebeanteil im histologischen Präparat

Abbildung 18



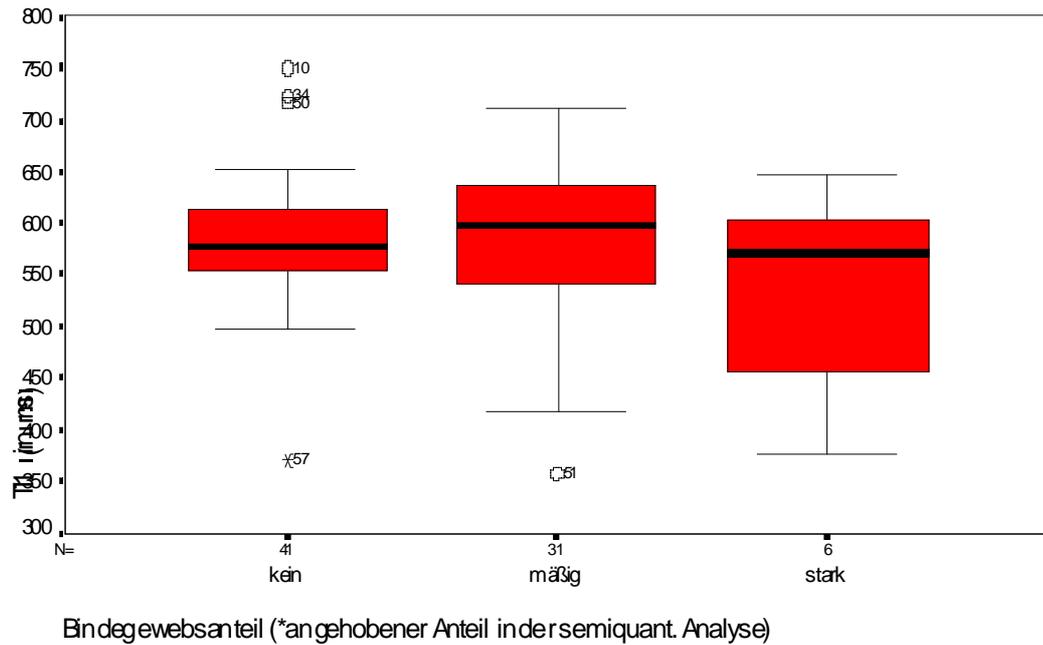
#### Korrelationsprüfung

Tabelle 15

T1 / Bindegewebe	Korrelation nach Pearson
Anzahl der Fälle $n =$	74
Korrelationskoeffizient $r =$	0,1100
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	0,351

### 3.6.4.5 Korrelation der T1- Relaxationsmessung des Muskelareals zum semiquantitativ bestimmten Bindegewebeanteil im histologischen Präparat

Abbildung 19



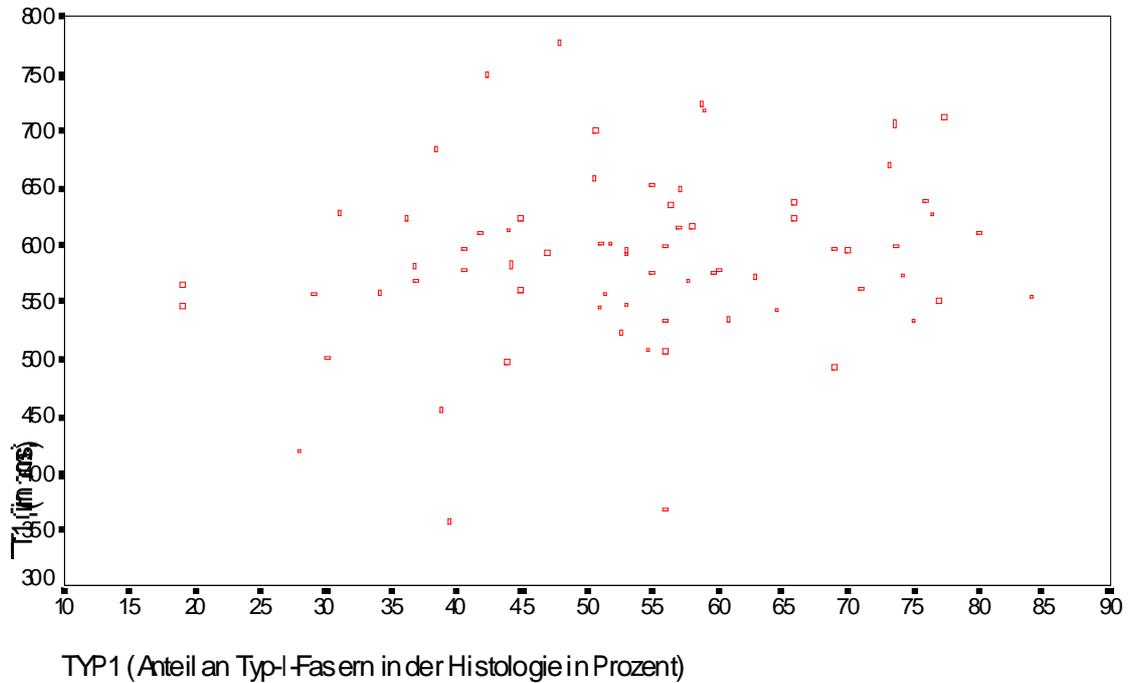
### Korrelationsprüfung

Tabelle 16

T1 / Bindegewebe	Korrelation nach Spearman
Anzahl der Fälle $n =$	78
Korrelationskoeffizient $r =$	0,0347
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	0,763

### 3.6.4.6 Korrelation der T1- Relaxationsmessung des Muskelareals zum planimetrisch bestimmten Anteil an Typ-1-Fasern im histologischen Präparat

Abbildung 20



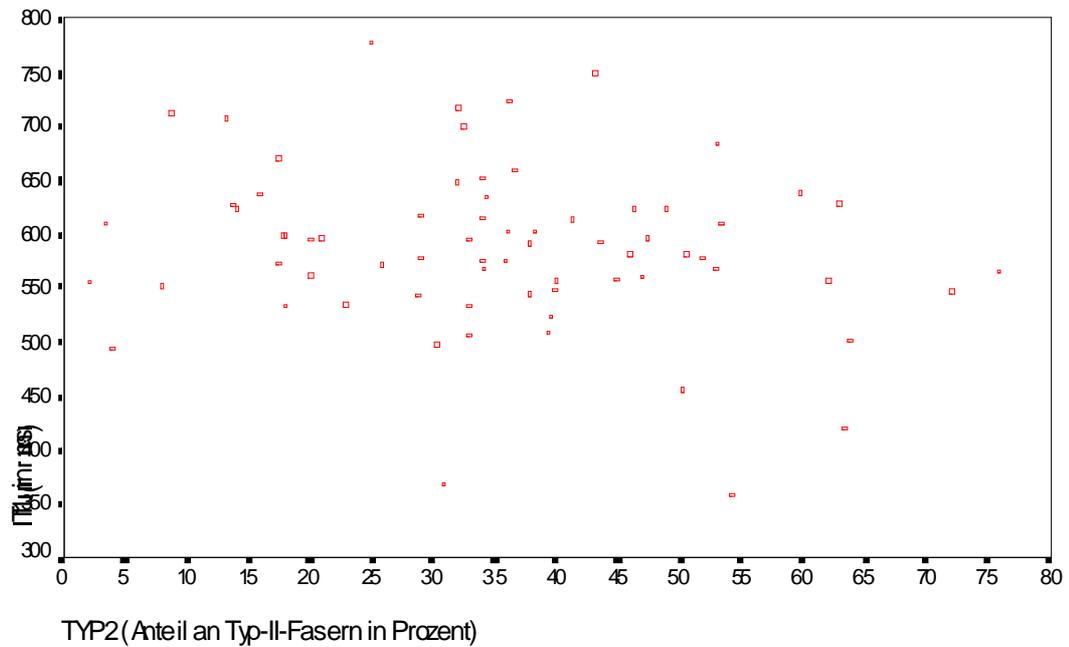
#### Korrelationsprüfung

Tabelle 17

T1 / Typ 1	Korrelation nach Pearson
Anzahl der Fälle $n =$	70
Korrelationskoeffizient $r =$	0,1962
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	0,103

### 3.6.4.7 Korrelation der T1- Relaxationsmessung des Muskelareals zum planimetrisch bestimmten Anteil an Typ-2-Fasern im histologischen Präparat

Abbildung 21



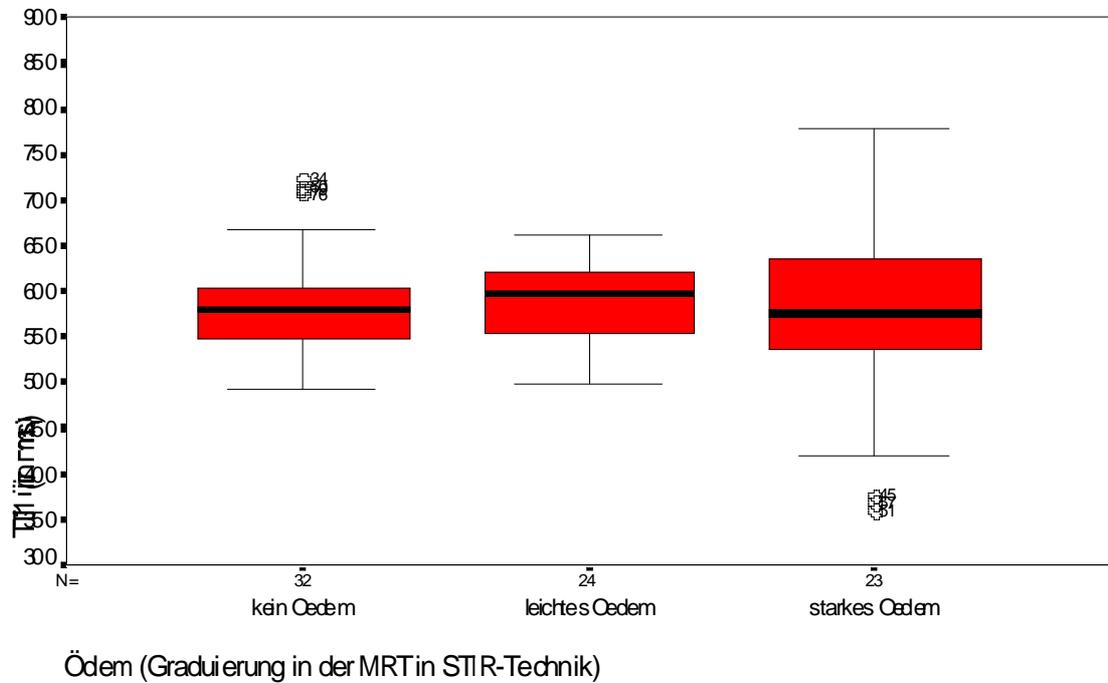
#### Korrelationsprüfung

Tabelle 18

T1 / Typ 2	Korrelation nach Pearson
Anzahl der Fälle $n =$	70
Korrelationskoeffizient $r =$	-0.1939
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	0,108

### 3.6.4.8 Korrelation der T1-Relaxationsmessung des Muskelareals zur Ödemkomponente in der kernspintomographischen Aufnahme in STIR-Technik

Abbildung 22



#### Korrelationsprüfung

Tabelle 19

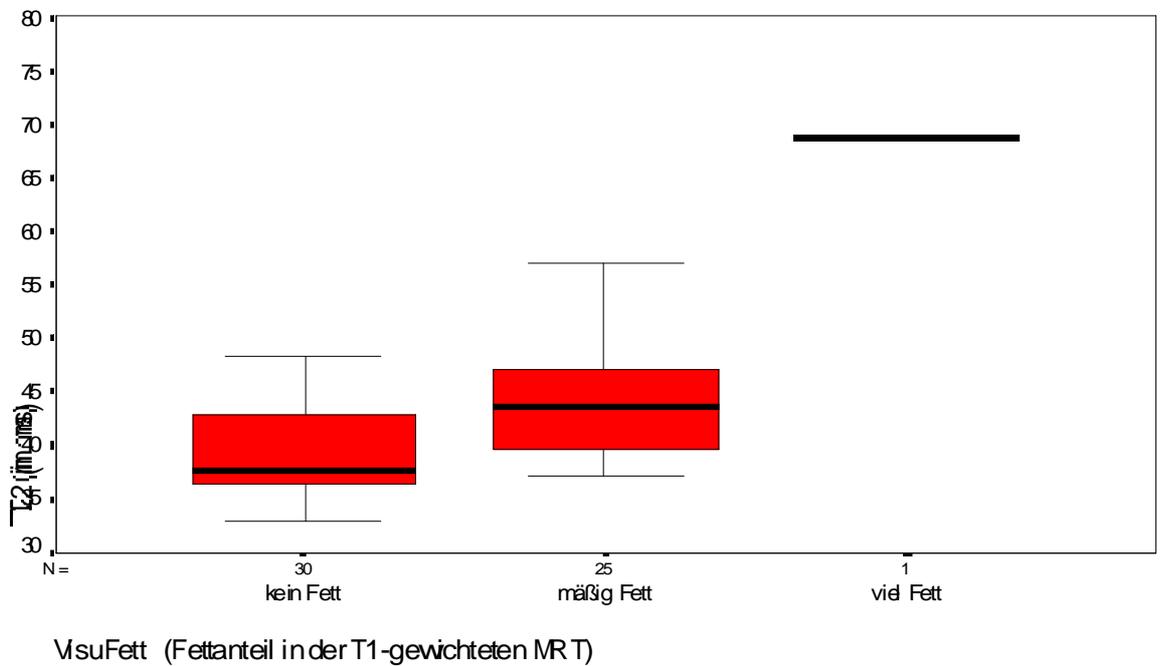
T1 / Oedem	Korrelation nach Spearman
Anzahl der Fälle $n =$	79
Korrelationskoeffizient $r =$	0,0305
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	0,790

### 3.6.5 T2-Relaxationszeiten korreliert mit den untersuchten Gewebeparametern

#### 3.6.5.1 Korrelation der T2-Relaxationsmessung des Muskelareals zur semiquantitativen Einschätzung des Fettanteils auf der T1-gew. kernspintomographischen Aufnahme

Von der Auswertung wurden alle Patienten ausgeschlossen, die in der semiquantitativen Graduierung der MRT ein Ödem Grad 3 (n = 23) aufwiesen

Abbildung 23



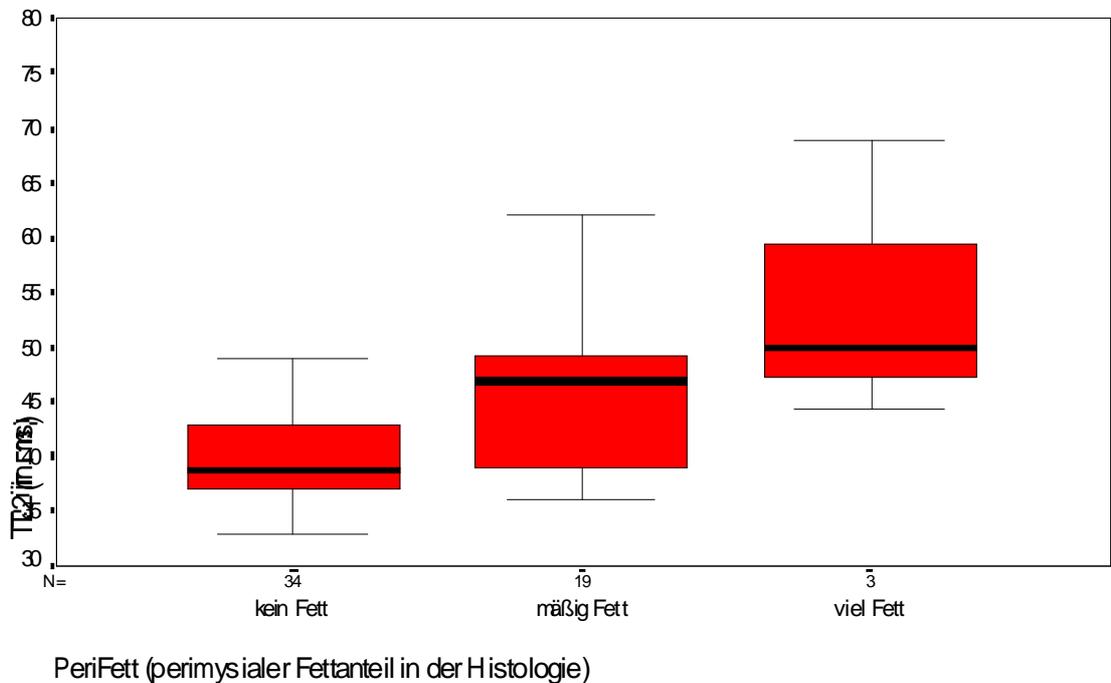
#### Korrelationsprüfung

Tabelle 20

T2 / VisuFett	Korrelation nach Spearman
Anzahl der Fälle n =	56
Korrelationskoeffizient r =	0,5143
Irrtumswahrscheinlichkeit p =	< 0,0001

### 3.6.5.2 Korrelation der T2-Relaxationsmessung des Muskelareals zur semiquantitativen Einschätzung des perimysialen Fettanteils im histologischen Präparat

Abbildung 24



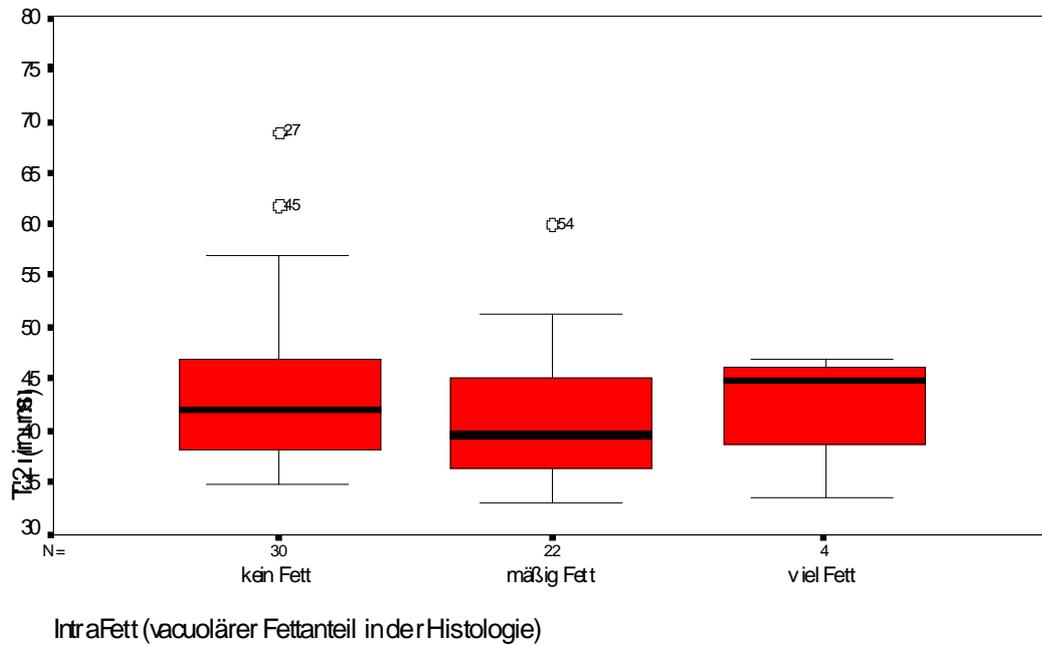
#### Korrelationsprüfung

Tabelle 21

T2 / PeriFett	Korrelation nach Spearman
Anzahl der Fälle $n =$	56
Korrelationskoeffizient $r =$	0,4332
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	0,001

**3.6.5.3 Korrelation der T2-Relaxationsmessung des Muskelareals zur semiquantitativen Einschätzung des intracellulären (vacuolären) Fettanteils im histologischen Präparat**

**Abbildung 25**



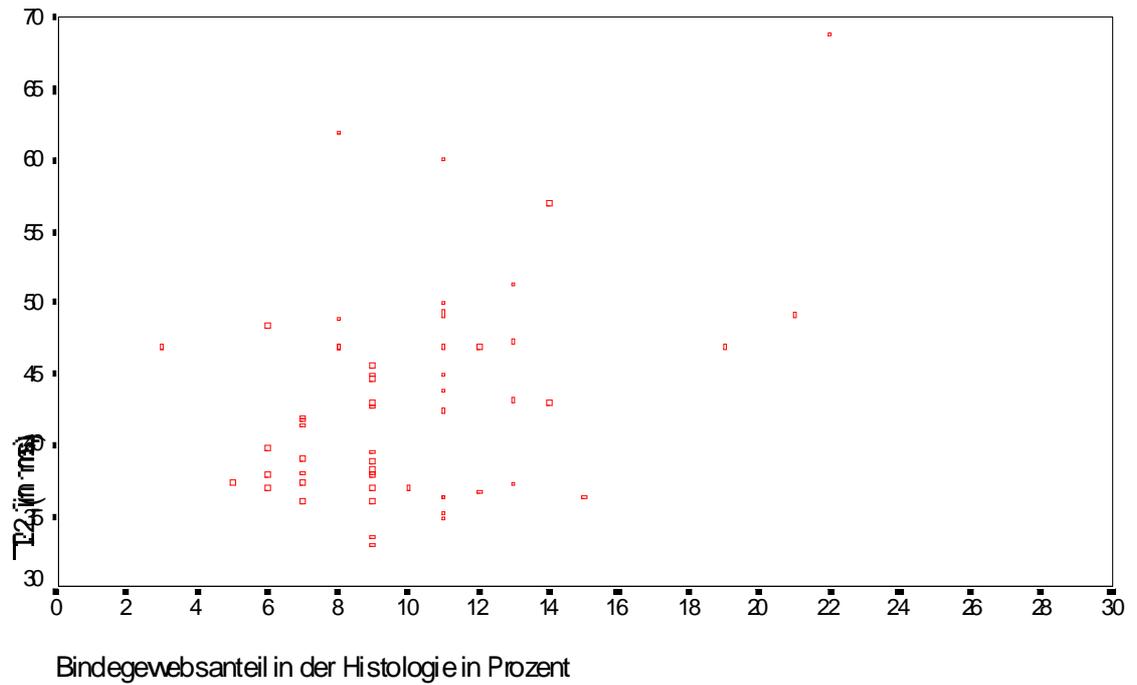
**Korrelationsprüfung**

**Tabelle 22**

T2 / IntraFett	Korrelation nach Spearman
Anzahl der Fälle $n =$	56
Korrelationskoeffizient $r =$	-0,0993
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	0,467

### 3.6.5.4 Korrelation der T2- Relaxationsmessung des Muskelareals zum planimetrisch bestimmten Bindegewebeanteil im histologischen Präparat

Abbildung 26



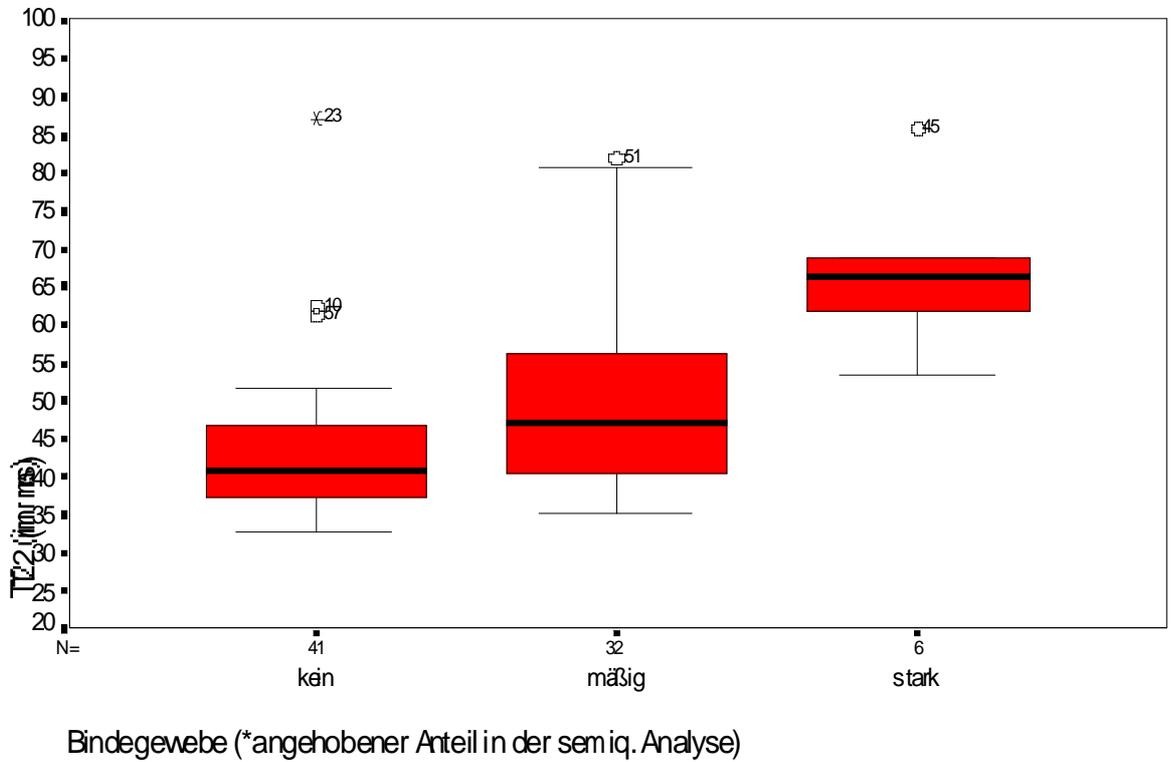
### Korrelationsprüfung

Tabelle 23

T2 / HEBG	Korrelation nach Pearson
Anzahl der Fälle $n =$	55
Korrelationskoeffizient $r =$	0,3936
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	0,003

**3.6.5.5 Korrelation der T2- Relaxationsmessung des Muskelareals zum semiquantitativ bestimmten Bindegewebeanteil im histologischen Präparat**

**Abbildung 27**



**Korrelationsprüfung**

**Tabelle 24**

T2 / Bindegewebe	Korrelation nach Spearman
Anzahl der Fälle $n =$	79
Korrelationskoeffizient $r =$	0,3989
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	$\leq 0,0001$

Korrelationsprüfung nach Ausschluß aller Patienten ( $n = 29$ ), die in der histologischen Graduierung des perimysialen Fettanteils einen stark angehobenen Fettanteil aufweisen (Grad 3), sowie aller Patienten, die eine Ödemkomponente Grad 3 in der kernspintomographischen Aufnahme in STIR-Technik aufwiesen.

**Tabelle 25**

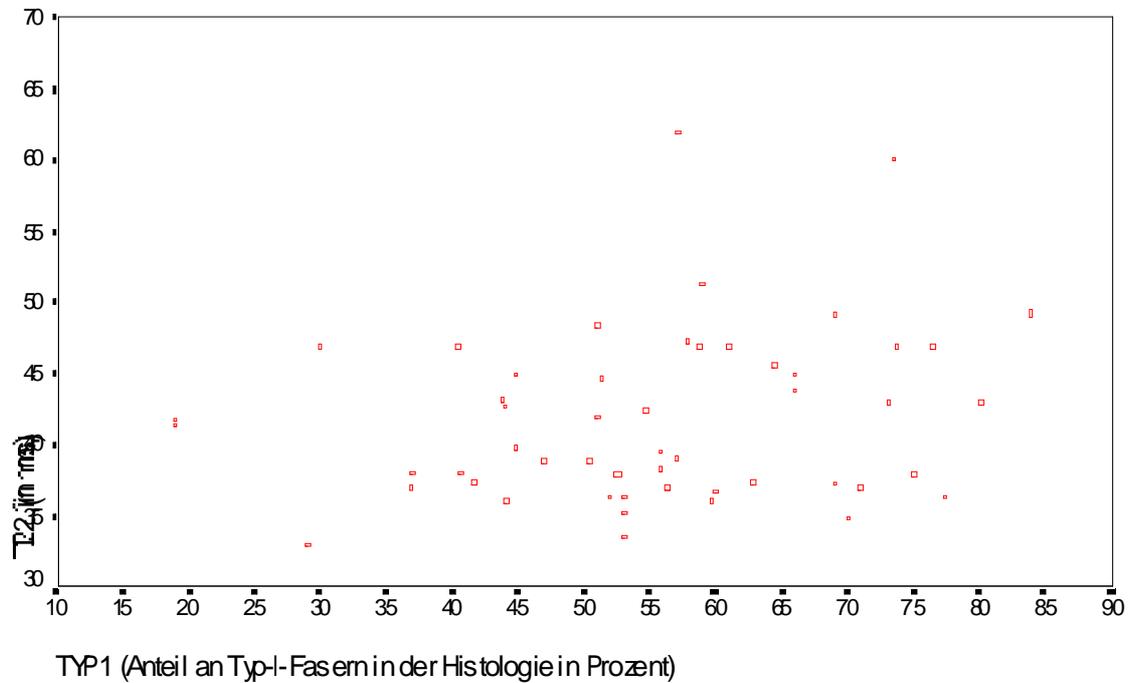
<b>T2 / HEBG</b>	<b>Korrelation nach Pearson</b>
Anzahl der Fälle $n =$	50
Korrelationskoeffizient $r =$	0,2237
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	0,118

**Tabelle 26**

<b>T2 / Bindegewebe</b>	<b>Korrelation nach Spearman</b>
Anzahl der Fälle $n =$	50
Korrelationskoeffizient $r =$	0,2274
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	0,112

### 3.6.5.6 Korrelation der T2- Relaxationsmessung des Muskelareals zum planimetrisch bestimmten Anteil an Typ-1-Fasern im histologischen Präparat

Abbildung 28



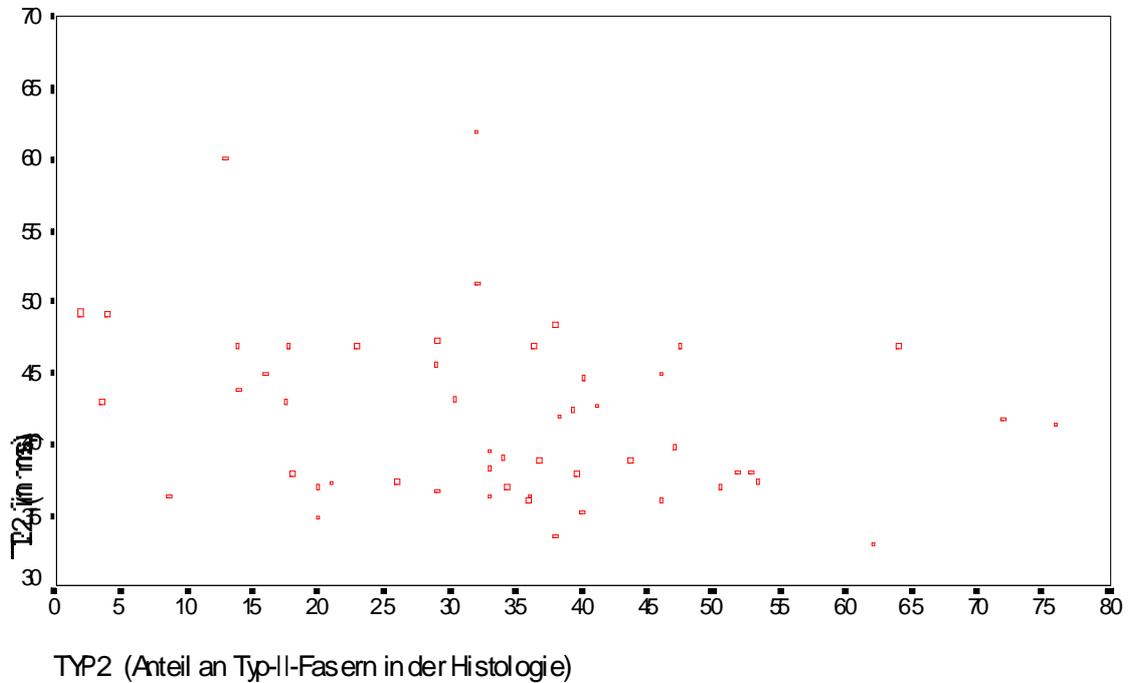
#### Korrelationsprüfung

Tabelle 27

T2 / Typ 1	Korrelation nach Pearson
Anzahl der Fälle $n =$	52
Korrelationskoeffizient $r =$	0,2198
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	0,117

**3.6.5.7 Korrelation der T2- Relaxationsmessung des Muskelareals zum planimetrisch bestimmten Anteil an Typ-2-Fasern im histologischen Präparat**

**Abbildung 29**



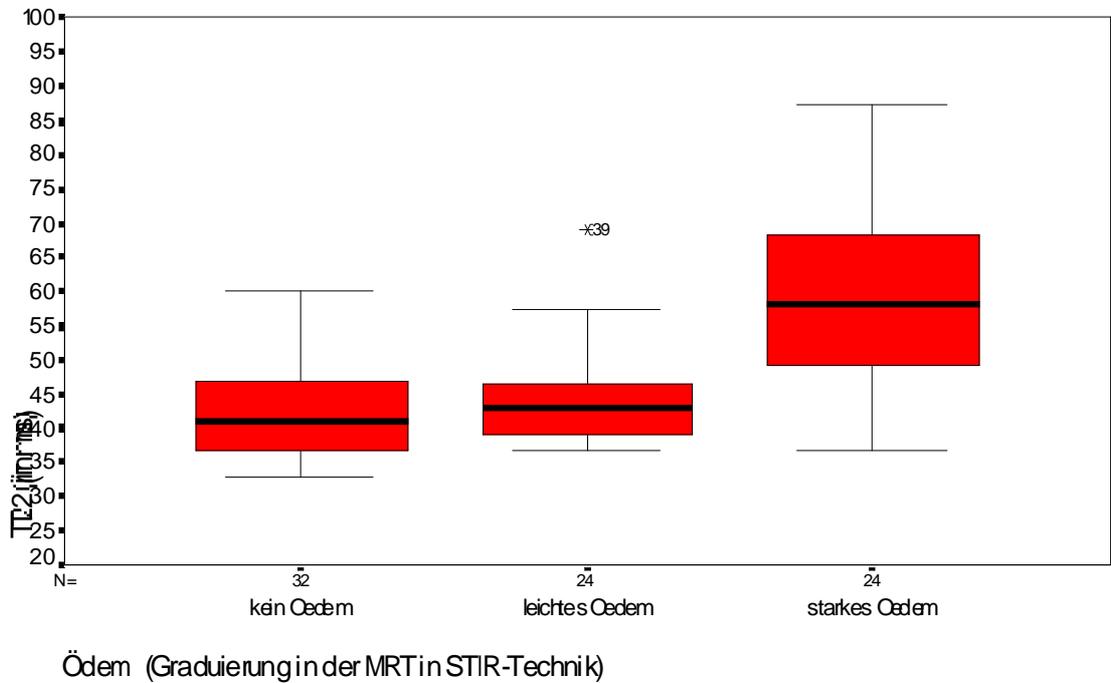
**Korrelationsprüfung**

**Tabelle 28**

T2 / Typ-2	Korrelation nach Pearson
Anzahl der Fälle $n =$	52
Korrelationskoeffizient $r =$	- 0,2625
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	0,060

### 3.6.5.8 Korrelation der T2-Relaxationsmessung des Muskelareals zur Ödemkomponente in den kernspintomographischen Aufnahme in STIR-Technik

Abbildung 30



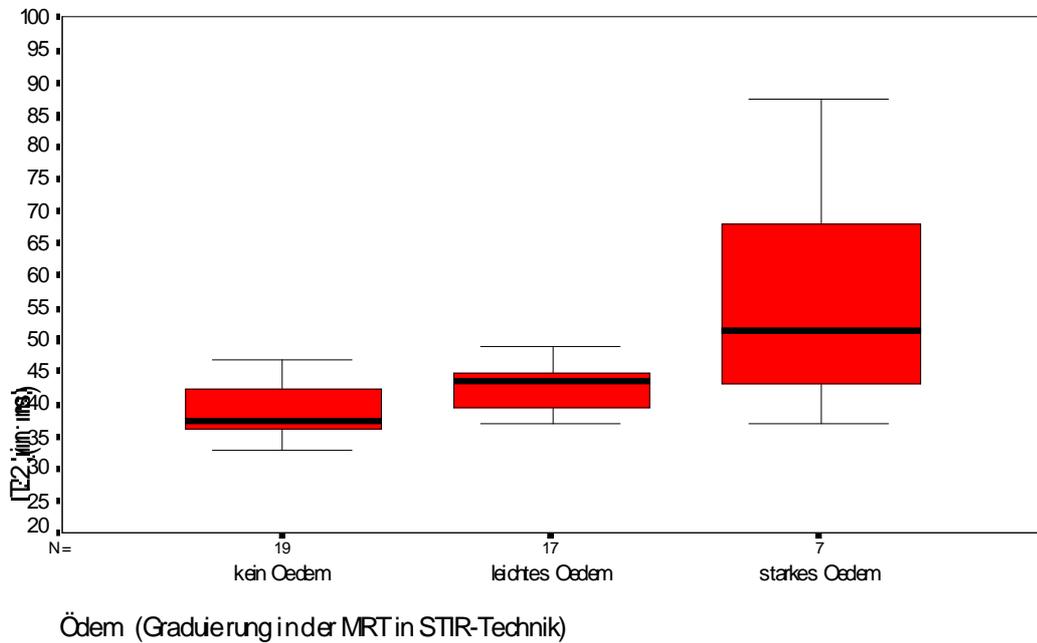
#### Korrelationsprüfung

Tabelle 29

T2 / Ödem	Korrelation nach Spearman
Anzahl der Fälle $n =$	80
Korrelationskoeffizient $r =$	0,5808
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	< 0,0001

Korrelationsprüfung unter Ausschluß aller Patienten des Kollektivs mit einem Grad 2 oder 3 in der semiquantitativen Beurteilung des intracellulären oder perimysialen Fettgehalts ( $n = 37$ ).

**Abbildung 31**



**Korrelationsprüfung**

**Tabelle 30**

T2 / Ödem	Korrelation nach Spearman
Anzahl der Fälle $n =$	43
Korrelationskoeffizient $r =$	0,5536
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	< 0,0001

### 3.6.6 Korrelation der semiquantitativ erhobenen Daten

#### 3.6.6.1 Korrelation des semiquantitativ in der T1-gew. kernspintomographischen Aufnahme bestimmten Fettanteils zu der semiquantitativen Einschätzung des perimysialen Fettanteils in der Histologie

##### *Korrelationsprüfung*

**Tabelle 31**

<b>VisuFett / PeriFett</b>	<b>Korrelation nach Spearman</b>
Anzahl der Fälle $n =$	76
Korrelationskoeffizient $r =$	- 0,4723
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	< 0,001

**3.6.6.2 Korrelation der semiquantitativen Einschätzung des intracellulären (vacuolären) Fettanteils zum semiquantitativ in der T1-gew. kernspintomographischen Aufnahme bestimmten Fettanteil**

*Korrelationsprüfung*

**Tabelle 32**

<b>IntraFett / VisuFett</b>	<b>Korrelation nach Spearman</b>
Anzahl der Fälle $n =$	76
Korrelationskoeffizient $r =$	- 0,0771
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	0,508

Korrelationsprüfung nach Ausschluß aller Patienten ( $n = 7$ ), die in der histologischen Graduierung des perimysialen Fettanteils einen stark angehobenen Fettanteil aufwiesen (Grad 3).

***Korrelationsprüfung***

**Tabelle 33**

<b>IntraFett / VisuFett Korrelation nach Spearman</b>	
Anzahl der Fälle $n =$	69
Korrelationskoeffizient $r =$	-0,763
Irrtumswahrscheinlichkeit $p =$	0,533

### 3.6.6.3 Korrelation des planimetrisch bestimmten Bindegewebeanteils zum semiquantitativ bestimmten Bindegewebeanteil im histologischen Präparat

Korrelationsprüfung nach Ausschluß aller Patienten ( $n = 29$ ), die in der histologischen Graduierung des perimysialen Fettanteils einen stark angehobenen Fettanteil aufwiesen (Grad 3), sowie aller Patienten, die eine starke Ödemkomponente (Grad 3) in der kernspintomographischen Aufnahme in STIR-Technik aufwiesen.

#### *Korrelationsprüfung*

**Tabelle 34**

<b>HEBG /Bindegewebe</b>	<b>Korrelation nach Spearman</b>
Anzahl der Fälle $n =$	50
Korrelations- koeffizient $r =$	0,3009
Irrtumswahrschein- lichkeit $p =$	0,034

## **4. Diskussion**

### **4.1 allgemeine Aspekte**

Die MRT übertrifft alle anderen bildgebenden Verfahren der radiologischen Diagnostik hinsichtlich der Diskriminierung von Weichteilgewebe. Anhand der Relaxationseigenschaften des zu untersuchenden Gewebes lassen sich konkrete Aussagen über dessen Bestandteile machen. Je heterogener das Gewebe zusammengesetzt ist, um so schwieriger gelingt diese Differenzierung mit der Computertomographie und dem Ultraschall. Mit den letztgenannten Verfahren sind die Bestandteile eines Gewebes letztendlich nur indirekt über Schwächungskoeffizienten (Hounsfield Units) beziehungsweise über Schalleit-, absorptions- und reflexions-eigenschaften zu erfassen, welche jedoch nicht spezifisch für eine Gewebekomponente sind. Die MRT hingegen mißt eine biophysikalische Eigenschaft des Gewebes: sein Relaxationsverhalten. Durch unterschiedliche Wichtungen und optimierte Sequenzen können auch geringe Anteile einer Gewebekomponente (z.B. Fettgehalt, Eisenablagerungen) sicher nachgewiesen werden (Earls u. Krinsky 1997; Chezmar et al. 1990). Die Hoffnung mittels Relaxationszeitmessungen auch eine Artdiagnose des Gewebes stellen zu können oder gar zwischen Tumorgewebe und gesundem Gewebe sicher differenzieren zu können (Damadian 1971; Kiricuta u. Simplaceanu 1976; Fisher et al. 1986), hat sich jedoch nicht erfüllt. Die in der Anfangszeit der MRT publizierten Studien zur Tumordiagnostik mittels Relaxationszeiten zeigten eine gute Sensitivität gegenüber Tumoren im allgemeinen; allerdings ist diese mit einer geringen Spezifität bezüglich der Unterscheidung von benignen und malignen Neoplasien verbunden (Higer u. Bielke 1986; Crooks et al. 1987). Für die bildgebende Diagnostik der Erkrankungen des neuromuskulären Formenkreises ergibt sich zudem eine Schwierigkeit aus der gemeinsamen pathologischen Endstrecke dieser Erkrankungen. Das Muskelparenchym reagiert relativ gleichförmig mit fettiger Degeneration, Bindegewebevermehrung oder ödematöser Veränderung auf ätiologisch unterschiedliche Krankheitsprozesse.

Qualitative Gewebecharakterisierung alleine hat daher hinsichtlich Diagnosestellung und therapeutischer Konsequenz einen geringen Stellenwert. Eine quantitative Gewebecharakterisierung als Beschreibung des Ausmaßes einer fettigen Degeneration der Muskulatur ist mittels Relaxationszeitmessungen in definierten regions of interest (ROI) möglich (De Kerviler et al. 1996). Huang et al. (Huang et al. 1994) konnten zeigen, daß mittels MR-Relaxometrie bei Muskeldystrophien zuverlässig der fettige Umbau einzelner Muskeln quantifiziert werden kann. Eine Darstellung in Form von Befallskarten ("relaxation maps", Phoenix et al. 1996) kann möglicherweise zur Verlaufskontrolle und damit zur objektiven Quantifizierung des Therapie-Response eingesetzt werden. Eine solche nicht-invasive Therapiekontrolle mittels MRT, die direkt die Veränderungen im Muskelparenchym im zeitlichen Verlauf erfaßt, ist angesichts der Fortschritte beispielsweise auf dem Gebiet der Behandlung der Muskeldystrophien vom Typ Duchenne durch Myoblast-Transplantation (Gussoni et al. 1992) vielversprechend.

Der Beitrag einzelner Gewebekomponenten (intra/extracelluläres Fett, Gewebswasser (Ödem), Muskelfasertyp, Bindegewebe) zum MR-Signal ist bislang nicht ausreichend geklärt worden. Die Auflösungsgrenze der MRT (Pixelgröße) liegt in der Größenordnung der relevanten Parenchymstrukturen, so daß der Bezug zu Befunden in der Histopathologie gegeben ist (Phoenix et al. 1996; Beese und Winkler 1997). Der Vergleich von Relaxationszeiten und Histologie erscheint hier sinnvoll, wenn auch Beschränkungen aufgrund der Natur der Verfahren zu beachten sind. So ist beispielsweise eine Quantifizierung des Ödems in der Histologie nur bedingt möglich, da das Gewebswasser durch die Aufbereitung des Materials entzogen wird und nur über indirekte Zeichen (Gewebeauflockerung) auf das Vorliegen eines vermehrten Flüssigkeitsanteils rückgeschlossen werden kann. Eine planimetrische Quantifizierung des Fettgehalts ist ebenfalls nicht exakt möglich, da durch die histologische Aufarbeitung das Fett aus den Zellen gelöst wird.

Die Interpretation von Relaxationszeitmessungen hingegen wird erschwert durch die mögliche Interferenz des Kernresonanzsignals einzelner Gewebekomponenten. Da das MR-Signal die Summe der Relaxationseigenschaften unterschiedlicher Gewebenanteile in einem Voxel widerspiegelt, sind hier Überlagerungen oder gar Auslöschungen denkbar. Die Visualisierung eines solchen Effekts wird beispielsweise beim Nachweis von feintropfigen intracellulären Verfettungen mittels opposed-phase imaging (Earls u. Krinsky 1997) ausgenutzt.

In der Ödembeurteilung wie auch in der Quantifizierung des Fettumbaus der pathologisch alterierten Muskulatur in der MRT haben darüberhinaus deskriptive Kriterien, wie sie mit Erfolg in der Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen mittels CT bereits verwandt wurden, durchaus Vorteile gegenüber Relaxationszeitmessungen (Rodiek u. Kütner 1985; Liu et al. 1993; Beese et al. 1996), da sich das Ausmaß der Veränderungen visuell oft eindrucksvoller darstellt. Visueller Eindruck (hier: Grad der ödematösen Durchtränkung, Fettanteil) als auch Relaxationszeiten und korrespondierende Histologie wurden in dieser Studie ausgewertet und anhand von Berechnungen zur Korrelation und Irrtumswahrscheinlichkeit die Beziehung der einzelnen Parameter zueinander bestimmt.

## **4.2 Patientengut und Methode**

### **4.2.1 Untersuchungskollektiv**

Das Patientenkollektiv entspricht den im Rahmen der Routinediagnostik im Muskelzentrum Hamburg untersuchten Patienten mit Verdacht auf eine neuromuskuläre Erkrankung. Bei Beachtung der Einschlusskriterien (siehe Punkt 2.2.1) blieben Verdachtsdiagnose und endgültige Diagnose unberücksichtigt. Es ist davon auszugehen, daß Patienten mit unterschiedlicher Erkrankung (myopathische und neuropathische Erkrankungen), Erkrankungsschwere und Erkrankungsdauer als auch Patienten ohne pathologisches Korrelat in der erweiterten neurologisch-apparativen Diagnostik in das Kollektiv aufgenommen wurden und damit eine Strukturungleichheit des Kollektivs vorhanden ist.

Diese ist jedoch durchaus erwünscht, um Abhängigkeiten der untersuchten Parameter über die unterschiedliche Ausprägung der geweblichen Alterationen zu erfassen. Hinsichtlich der Untersuchung und Auswertung liegt eine Beobachtungsgleichheit (Gaus 1995) des Kollektivs vor, da einheitliche Einschlußkriterien und ein einheitliches Untersuchungsprotokoll gegeben waren. Das Normalkollektiv wurde als Referenzmaßstab zu den Untersuchungen am Patientenkollektiv herangezogen.

#### **4.2.2 Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus Kernspintomographie und der Histologie**

Die pathologischen Veränderungen der Muskulatur spiegeln sich in faßbaren Strukturveränderungen auf zellulärer und Parenchymebene wieder. Die strukturellen Komponenten der Skelettmuskulatur sind beispielhaft in Abbildung 1 dargestellt. Die Lichtmikroskopie ermöglicht einen Einblick in diese Veränderungen unter Verwendung verschiedener Färbungen, die die einzelne Veränderungen akzentuieren können. Die Auflösung des Lichtmikroskops läßt bei starker Vergrößerung eine Beurteilung Sekundärfaszikels, der einzelnen Muskelfasern, Zellkerne, Zelleinschlüsse und Zellinfiltrationen zu. In der Kernspintomographie liegt bei einer Bildmatrix von 256 \* 256 Bildpunkten und einer Bildbreite (FOV, Field of view) von 250 mm die Auflösung bei ca. einem Pixel pro Millimeter. Die Pixelbreite liegt damit in der Größenordnung eines Sekundärfaszikels (Phoenix et al. 1996; Beese u. Winkler 1997).

Die Kernspintomographie schließt in ihrer Auflösung somit an die Lichtmikroskopie an, ohne daß eine definitive Zuordnung der dem Sekundärfaszikel untergeordneten Strukturelemente gelingt (Abbildung 2). Zu beachten ist weiterhin, daß die gemessene Protonendichte und Relaxationszeiten der untergeordneten Strukturen des Sekundärfaszikels kernspintomographisch in einem Bildpunkt (Pixel) gemittelt wiedergegeben werden.

Die für die quantitative Bildanalyse verwendeten Ausschnitte der histologischen Präparate hatten eine durchschnittliche Kantenlänge von ebenfalls 1 Millimeter. Eine Zuordnung und Wertung der Ergebnisse aus Kernspintomographie und Histologie ist damit auf der Ebene des Sekundärfaszikels und der übergeordneten Strukturen des Muskelparenchyms gegeben (Abbildung 2).

### **4.2.3 Fehlermöglichkeiten der eingesetzten Methoden**

#### **4.2.3.1 Kernspintomographie**

Die standardisierte Untersuchungstechnik (Positionierung, Sequenzwahl, Relaxometrie) und Bildwiedergabe (Grauwerteskala) in der MRT ermöglichten einheitliche Untersuchungsbedingungen. Systematische Fehler des MR-Tomographen oder der Systemsoftware zur Relaxationszeitbestimmung sind durch eingebaute Eichprogramme und häufige Funktionsprüfungen sehr unwahrscheinlich. Ihre Auswirkungen wären eine gleichförmige, tendenzielle Veränderung der gewonnenen Daten. Die genutzte Sequenz zur Relaxationszeitbestimmung wurde von Andersen und Jensen bereits erprobt und zeigte eine hohe Reliabilität und Präzision (Andersen u. Jensen 1994).

Nichtsystematische Fehlermöglichkeiten bei der Datengewinnung sind in der MRT aufgrund der manuellen Festlegung der region of interest (ROI) möglich. Ungenauigkeiten können hier zu verfälschten Meßwerten in der Relaxometrie führen, wenn beispielsweise versehentlich subcutanes Fett oder Corticalis des dem Muskelquerschnitt benachbarten Knochen innerhalb der ROI liegen. Die Schwankungen der Meßwerte durch unterschiedlich gewählte Areale (ROI) innerhalb eines Muskelquerschnitts liegen nach Angaben von Huang et al. (Huang et al. 1994) und eigenen Messungen bei geübten Untersuchern bei etwa 2 % (Intraobserver-Variabilität, Punkt 3.5.1). In wenigen Fällen war eine Abgrenzung der Muskeln untereinander durch fehlende Bindegewebssepten in der protonengewichteten Aufnahme erschwert. Dies gilt für die Mm. vastus lat. und intermedius in ihrem lateralen Anteil und die Mm. semimembranosus et semitendinosus.

Nach einer Empfehlung von Engstrom et al. und Willan et al. (Willan et al. 1990; Engstrom et al. 1991) wurde in diesen Fällen eine subjektive Grenze in einheitlicher Richtung gezogen. Trotz starker degenerativer Veränderungen waren die einzelnen Muskeln in den kernspintomographisch angefertigten Schnittbildern in allen Fällen abgrenzbar.

Für die visuelle Graduierung des Muskel-Ödems anhand der kernspintomographischen Aufnahmen in STIR-Technik sowie des Fettanteils anhand der T1-gew. Aufnahme wurde die Interrater-Variabilität als Ausdruck einer differenten Graduierung in Prozent der Fälle mit Abweichung um mehr als ein Grad mit 5 respektive 7,5 % berechnet (Punkt 3.2.3.1, Tabelle 3 und 4).

#### **1.5.1.1.1 Histologie**

Die Datengewinnung erfolgte bezüglich der Histologie in mehreren Schritten. Nach Biopsatentnahme und Färbung wurden die angefertigten Schnitte unter dem Mikroskop begutachtet und ein artefaktfreies Areal ausgewählt. Für die semiquantitative Graduierung wurden Photographien in 20- und 40-facher Vergrößerung erstellt. Die planimetrische Auswertung geschah anhand eines artefaktfreien Ausschnitts unterschiedlicher Flächengröße, welcher digitalisiert aufgenommen und einem Bildanalyseprogramm zugeführt wurde. Das Prinzip der quantitativen Bildanalyse gleicht im wesentlichen dem bereits erprobten Verfahren von Terenghi et al. (Terenghi et al. 1991).

##### a) semiquantitative Graduierung

Zwei histologisch erfahrene Untersucher graduierten die in zwei Vergrößerungen angefertigten Photographien der Präparatausschnitte unabhängig voneinander nach einem einheitlichen Graduierungsschema.

Um das Ausmaß der Untersucher-abhängigkeit dieses Graduierungsvorganges zu quantifizieren, wurde die Interrater-Variabilität als Ausdruck einer differentiellen Graduierung in Prozent der Fälle, in der eine Abweichung um mehr als ein Grad auftrat, bestimmt (Punkt 3.5.1-3, Tabellen 6,7,8). Die Interrater-Variabilität darf mit einer Größenordnung von 2,5 - 4 % der Fälle als gering betrachtet werden.

#### b) quantitative Bildanalyse

Die Überprüfung der Meßgüte der computergestützten Planimetrie erfolgte anhand von Mehrfachmessungen unterschiedlicher Ausschnittsgröße im selben histologischen Schnitt und anhand von Vergleichsmessungen in zwei unterschiedlichen Schnitten unterschiedlicher Färbetechnik (ATP- und HE-Färbung).

In den Mehrfachmessungen lag bei 9 ausgewerteten Fällen und insgesamt 24 Messungen eine Differenz des gemessenen Bindegewebeanteils in den verglichenen Ausschnitten von minimal 0,08 %, maximal 3,38 % und eine durchschnittliche Differenz von 1,10 % vor (Punkt 3.5.2.1, Tabelle 9). Die Vergleichsmessungen ergaben bei unterschiedlicher Färbetechnik und konstanter Ausschnittsgröße eine Differenz des gemessenen Bindegewebeanteils von minimal 0,82 %, maximal 6 % und durchschnittlich 2,6 % (Punkt 3.5.2.2, Tabelle 10). Die Meßgenauigkeit durch unterschiedliche Ausschnittsgröße als auch der Einfluß unterschiedlicher Färbetechniken ist damit ebenfalls als gering zu betrachten.

#### **4.2.3.3 Statistik**

Die durch MRT und Histologie gewonnenen Daten waren entweder reine Zahlenwerte (Prozentangaben, Relaxationszeiten) oder semiquantitativer Natur (Grad 1-3). Damit lagen intervall- und ordinalskalierte Variablen vor, die in der weiteren statistischen Auswertung zunächst im Falle der intervallskalierten Werte auf Normalverteilung durch Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft wurden (Punkt 3.7.3). Zur Korrelationsprüfung wurde die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson und die Rangkorrelation nach Spearman verwendet.

Das Verfahren nach Pearson schreibt intervallskalierte Variablen und normalverteilte Werte vor, während die Rang-korrelation nach Spearman verwandt werden kann, sofern eine der beiden Variablen ordinalskaliert oder nicht normalverteilt ist (Bühl u. Zöfel 1996). Die angewandten statistischen Methoden zur Korrelationsprüfung wurden für eine ähnlich gelagerte Fragestellung bereits angewandt und publiziert (Houmard et al. 1995).

### **4.3 Ergebnisse der Kernspintomographie**

Die Verteilung der Meßwerte (T1- und T2-Relaxationszeiten der untersuchten Muskeln) des Patientenkollektivs zeigte gegenüber dem Normalkollektiv signifikante Unterschiede. Diese sind mit Bezug auf die T1-Relaxationszeiten weniger ausgeprägt, da die Meßwerte eine größere Streubreite mit entsprechender Standardabweichung aufwiesen (Punkt 3.2.2, Tabelle 2). Die Ursachen für die Streuung der T1-Werte und die Unterschiede in den T2-Relaxationszeiten von Normalkollektiv und Patientenkollektiv soll im folgenden diskutiert werden.

Technische Gründe für die beobachtete Verteilung der Meßwerte erscheinen unwahrscheinlich, da die Geräteparameter bei den durchgeführten Untersuchungen konstant gehalten wurden. Es ist bekannt, daß sich die longitudinale Relaxationszeit über die Resonanzfrequenz in Abhängigkeit von der Feldstärke des Tomographen verändert ( $\omega_0 = \gamma B_0$ ) (Crooks et al. 1984; Fullerton et al. 1984; Bottomley et al. 1984).

Differenzen in der magnetischen Feldstärke haben signifikanten Einfluß auf das Signal zu Rauschverhältnis und die T1-Relaxationszeit der Skelettmuskulatur (Henriksen et al. 1993). Im allgemeinen werden bei niedrigen Feldstärken geringere T1-Relaxationszeiten gemessen. Als Ursache wird eine Erhöhung der effizienten Relaxationsmechanismen (Diffusion, chemischer Austausch, "cross-relaxation") bei niedrigen Feldstärken angeführt (Koenig et al. 1984). T1-Relaxationszeitberechnungen sind in höherem Maße abhängig von der gewählten Pulssequenz (Komu et al. 1989) als T2-Zeitmessungen. In der Evaluation neuromuskulärer Erkrankungen mit signifikanter fettiger Degeneration der affizierten Muskulatur werden T1-Relaxationszeitmessungen von einigen Autoren als nicht diagnostisch eingestuft (Lamminen et al. 1990).

So sind Muskeldystrophien als auch congenitale Myopathien beispielsweise zu Beginn der Erkrankung mit abnormal erhöhten T1-Relaxationszeiten assoziiert (Misra u. Ponnada 1989; Matsumura et al. 1988). Dieser Anstieg in den T1-Werten kann jedoch durch die sekundäre fettige Infiltration der Muskeln im Verlauf der Erkrankung in umgekehrter Richtung (T1-Zeit Verkürzung) beeinflusst werden (Borghi et al. 1983; Matsumura et al. 1988; Lamminen et al. 1990).

Die Streubreite der gemessenen T1-Werte kann somit als Ergebnis des untersuchten Spektrums pathologischer Alterationen der Muskulatur mit insbesondere divergentem Relaxationsverhalten bei fettiger Degeneration (T1-Zeitverkürzung) und ödematösen Veränderungen (T1-Zeitverlängerung) interpretiert werden. Die Aussagekraft von T1-Relaxationszeitmessungen, basierend auf einem Mischsignal der Wasser- und mobilen Lipidprotonen, wird daher in der Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen von einigen Autoren als gering eingeschätzt (Misra u. Ponnada 1989; Lamminen et al. 1990).

T2-Relaxationszeitbestimmungen sind in ihrer Reproduzierbarkeit hingegen vergleichbar mit der Dichtebestimmung im CT (Beese u. Winkler 1997). Ihre Interpretation ist jedoch durch eine multiexponentielle Abnahme des Kernresonanzsignals (Fullerton et al. 1982) erschwert. Sowohl eine Zunahme an Wasser- als auch Lipidprotonen führen zu einer Verlängerung der T2-Relaxationszeit. Im Falle der Lipidprotonen ist sogar von mindestens acht verschiedenen Resonanzsignalen (Brix et al. 1993), die in menschlichem Gewebe als Triacylglyceride abgelegten Fette, auszugehen.

Betrachtet man die gewonnenen T2-Werte (Mittelwerte der Relaxationszeitmessungen des jeweiligen Muskels) des Patientenkollektivs mit dem des Normalkollektivs so liegen diese deutlich höher und in sechs von 10 untersuchten Muskeln sogar oberhalb der doppelten Standardabweichung und damit jenseits der 95er Perzentile des Normalkollektivs (Punkt 3.3.1, Tabelle 5, Punkt 3.3.2, Abbildung 7-11). Es ist anzunehmen, daß sich hier die erwähnten Synergieeffekte von fettiger Degeneration und ödematöser Veränderung widerspiegeln. Die im Normalkollektiv gemessenen T2-Relaxationswerte der Mm. gastrocnemii liegen deutlich über den Mittelwerten für die transversale Relaxation der übrigen Muskeln (Punkt 3.1.2, Tabelle 1), was jedoch als physiologisch zu gelten hat (Beese u. Winkler 1997).

## 4.4 Analyse der Korrelationsprüfungen

### 4.4.1 Überblick

Überprüft wurde die Korrelation von T1- und T2- Relaxationszeiten zu

- a) dem im T1-gewichteten kernspintomographischen Bild ermittelten relativen Fettanteil (Variable "Visufett")
- b) dem in der Histologie semiquantitativ ermittelten relativen perimysialen Fettanteil (Variable "PeriFett")
- c) dem in der Histologie semiquantitativ ermittelten relativen intracellulären Fettanteil (Variable "IntraFett")
- d) dem planimeterisch und semiquantitativ ermittelten Bindegewebeanteil in der Histologie (Variable "HEBG", Variable "Bindegewebe")
- e) der Ödemkomponente in der kernspintomographischen Aufnahme in STIR-Technik Variable "Ödem")
- f) dem planimetrisch ermittelten Anteil an Typ-1- und Typ-2-Fasern in der Histologie (Variable "Typ-1" / "Typ2")

sowie

- g) die Korrelation der Parameter "Visufett" / " Perifett" und "HEBG" / "Bindegewebe" untereinander

Die Ergebnisse werden im folgenden geschlossen für die einzelnen Geweparameter (Fett, Bindegewebe, Fasertyp, Ödem) diskutiert

#### 4.4.2 Gewebeparameter Fettgehalt

Ein angehobener Fettanteil in Folge fettiger Degeneration der Muskulatur führt in der T1- und T2-Wichtung zu einer Signalanhebung und einem geminderten Signal in der STIR-Sequenz. T1-gewichtete Spin-Echo Aufnahmen sind relativ empfindlich im Nachweis von Fett, das durch eine kurze T1-Relaxationszeit gekennzeichnet ist (Cameron et al. 1984; Dooms et al. 1986; Fisher et al. 1986; Scholz et al. 1990; Fleckenstein et al. 1991). T1-gewichtete Aufnahmen in Spin-Echo-Technik zeichnen sich darüberhinaus durch ein hohes Signal-Rausch Verhältnis aus und sind in ihrer Detailerkennbarkeit T2-gewichteten Aufnahmen überlegen (Shellock et al. 1997). Morphologische Details sind daher auf T1-gewichteten Aufnahmen in der Regel besser beurteilbar. Die fettige Degeneration der Muskulatur im Rahmen neuromuskulärer Erkrankungen präsentiert sich in T1-gew. kernspintomographischen Aufnahmen morphologisch mit einem retikulären oder homogenen Verfettungsmuster. Eine retikulär texturierte lipomatöse Signalveränderung findet sich bei Jugendlichen lediglich in der Glutealmuskulatur und den Mm. deltoidei. Im höheren Lebensalter oder bei Inaktivität sind derartige Veränderungen in geringem Maße auch in anderen Muskeln nachweisbar (Beese u. Winkler 1997). Das für fettige Gewebsalteration beschriebene Signalverhalten in der Kernspintomographie kann theoretisch durch eine vermehrte intracelluläre Speicherung von Neutralfetten, eine vorwiegend perimysial lokalisierte Fettzunahme oder auch durch relative Zunahme des Fettgewebes bei Atrophie der Muskulatur hervorgerufen werden.

T1- und T2-Relaxationszeitmessungen sind zur Beurteilung des fettigen Umbaus (z. B. Progression der Veränderungen im zeitlichen Verlauf, Entwicklung unter Therapie) geeignete Parameter mit insbesondere für T2-Relaxationszeitmessungen hoher Reliabilität (Huang et al. 1994; Phoenix et al. 1996). Der Vorteil von Relaxationszeitmessungen gegenüber der wiederholten Gewinnung einer Histologie liegt hier im nicht-invasiven Verlaufsmonitoring und einer mehr globalen Beurteilung der Muskulatur während die Muskelbiopsie stets lokale Information liefert. Die Muskelbiopsie ist darüberhinaus durch das Bias des Entnahmeortes gekennzeichnet: Biopsien werden für diagnostische Zwecke an Stellen entnommen, die nicht stark lipomatös alteriert sein dürfen (siehe auch Punkt 2.4), die eine Schädigung der Muskulatur also noch erkennen lassen. Dementsprechend wird als Ort der Entnahme gezielt alteriertes aber nicht vollständig lipomatös degeneriertes Muskelparenchym gewählt, beispielsweise mittels MRT-gezielter Biopsie. (der diagnostische Zugewinn durch die MRT liegt hier in der Wahl eines für die histologische Beurteilung geeigneten Biopsiemuskels, Beese et al. 1996). Eine globale Einschätzung der lipomatösen Degeneration der Muskulatur im Verlauf der Erkrankung ist durch die Biopsie aus den genannten methodischen Gründen nur eingeschränkt möglich.

Die Ergebnisse aus Kernspintomographie und Histologie bezüglich des Einflusses der Parameter intracellulärer Fettgehalt ("IntraFett") und perimysialer Fettgehalt ("PeriFett") auf die T1-Relaxationszeiten im untersuchten Patientenkollektiv als auch die Korrelation zwischen visuellem Eindruck in der T1-gew. kernspintomographischen Aufnahme und korrespondierenden T1-Relaxationszeiten sollen im folgenden diskutiert werden.

Gewebealterationen wie Fibrose und Ödem gehen nicht mit einer T1-Zeitverkürzung einher, so daß allein der Fettanteil zu verminderten Meßwerten für die longitudinale Relaxation des Muskelgewebes im untersuchten Patientenkollektiv führen kann. Die graphische Darstellung (Abbildung 15) zeigt deutlich die Abnahme der T1-Relaxationszeiten mit Zunahme der semiquantitativ graduierten Signalanhebung (relativer Fettanteil) in der T1-gew. kernspintomographischen Aufnahme bei 79 Patienten des Kollektivs.

Die Korrelationsprüfung ergab hier eine negative Korrelation ( $r = -0,4166$ ) deren Zusammenhang höchst signifikant ( $p \leq 0,001$ ) ist (Punkt 3.6.4.1, Tabelle 11).

In der MRT fand sich ein stark angehobenes Signal im T1-gew. Bild korrespondierend mit einem stark angehobenen Fettanteil (Grad 3) in der Histologie (perimysial) bei jeweils 10 % der untersuchten Patienten (Punkt 3.2.3.1, Tabelle 3 und Punkt 3.4.2, Tabelle 7) und annähernd gleichen prozentualen Werten für Grad 1 und Grad. Die Prüfung der Korrelation von visuell ermitteltem Fettanteil in der Muskulatur und histologisch ermitteltem Fettanteil im Perimysium des entsprechenden Muskels bestätigt die Verlässlichkeit des visuellen Eindrucks (Punkt 3.6.6.1, Tabelle 31): es findet sich eine hohe Korrelation zwischen den Ergebnissen der visuellen Graduierung in der T1-gew. kernspintomographischen Aufnahme und dem perimysialen Fettanteil in der Histologie.

Das Ergebnis der Korrelationsprüfungen bestätigt die Aussage Ahlbergs, daß die einmalige Messung von gemittelten Relaxationszeiten nicht mehr Information bietet als der visuell im kernspintomographischen Bild wesentlich schneller erfaßbare Grad der fettigen Infiltration (Ahlberg et al. 1994). Inwieweit hier das kernspintomographisch oftmals retikulär betonte Muster fettiger Infiltration den perimysialen Fettanteil der Muskulatur in der Histologie widerspiegelt, läßt sich anhand der Daten nicht beantworten, wenn auch dieser Schluß angesichts des erwähnten Auflösungsvermögens der MRT nahe liegt (Phoenix et al. 1996; Beese u. Winkler 1997).

Die Prüfung der Korrelation zwischen T1-Relaxationszeit und perimysialem Fettanteil ergab überraschenderweise keinen signifikanten Zusammenhang (Punkt 3.6.4.2, Tabelle 12). Ausgehend von der Beobachtung, daß die longitudinale Relaxation eine höchst signifikante Korrelation zum visuell ermittelten Fettanteil in der Kernspintomographie aufwies und die visuelle Graduierung wiederum höchst signifikant mit dem ermittelten perimysialen Fettanteil korrelierte, wäre eine negative Korrelation zwischen T1-Relaxationszeit und perimysialem Fettanteil zu erwarten gewesen. Graphisch zeigt sich eine große Streubreite der T1-Werte innerhalb der einzelnen Graduierungsstufen für das perimysiale Fettgewebe.

Dennoch ist erkennbar, daß von Grad 1 über Grad 2 bis Grad 3 zunehmend Werte im unteren Bereich, der die T1-Relaxationszeit repräsentierenden Abszisse zu finden sind (Punkt 3.6.4.2, Abbildung 16). Diese Tendenz findet jedoch angesichts der Streubreite der Werte - insbesondere in der Kategorie "stark angehobener Fettanteil" - keinen Niederschlag in der Korrelationsberechnung.

Zudem ist die Anzahl der Patienten in der Kategorie "stark angehobener Fettanteil" sehr klein, so daß einzelne 'Ausreißer' starken Einfluß auf die statistischen Berechnungen nehmen können.

Die histologisch gewonnenen Daten über den intracellulären (vacuolären) Fettgehalt lassen keinen Bezug zu den in der Kernspintomographie erhobenen Daten erkennen (Punkt 3.6.4.3, Tabelle 13). Eine Korrelation zwischen den Parametern "IntraFett" und "VisuFett" ließ sich ebenfalls nicht nachweisen (Punkt 3.6.6.2, Tabelle 32).

Der Ausschluß aller Patienten von der Korrelationsberechnung (T1-Relaxationszeit/ "Intrafett"), die in der Graduierung des perimysialen Fettanteils in der Histologie einen stark angehobenen Fettanteil aufweisen (Grad 3) und damit theoretisch die Korrelationsberechnung verfälschen könnten, führt zu keinem anderen Ergebnis (Punkt 3.6.4.3, Tabelle 14). Es ist anzunehmen, daß die intracellulär in Vakuolen gespeicherten Neutralfette ein zu schwaches Signal liefern, um mit der gewählten Methode erfaßt zu werden. Mittels MR-Spektroskopie konnte jedoch nachgewiesen werden, daß in der quergestreiften Skelettmuskulatur zwei unterschiedliche Kompartimente aus Neutralfetten existieren, deren Resonanzsignal eine Frequenzverschiebung von etwa 0,2 ppm (12-13 Hz bei 1,5 Tesla) aufweist. Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß ein Kompartiment den Fettzellen innerhalb der Muskulatur zuzuordnen ist, während das zweite, schwächere Fettsignal wahrscheinlich im Cytoplasma lokalisierten Lipiden entspricht (Schick et al. 1993).

Wie bereits eingangs erwähnt, sind T2-Relaxationszeitmessungen durch eine hohe Reliabilität gekennzeichnet. Ihre Interpretation ist jedoch durch die multiexponentiell bedingte Abnahme des Kernresonanzsignals erschwert. Sowohl Fett als auch Wasser zeigen eine lange T2-Relaxationszeit. Um auszuschließen, daß das die T2-Relaxation dominierende Wassersignal Einfluß auf die Daten zur Korrelation der Parameter zwischen Fettgehalt des Gewebes und der T2-Relaxationszeit nimmt, wurden zunächst alle Patienten des Kollektivs mit einer als Grad 3 bewerteten Ödemkomponente aus dem Kollektiv entfernt. Aufgrund der zu erwartenden geringen Fallzahl und der damit verbundenen geringen Aussagekraft eines noch kleineren Kollektivs, wurde auf einen Ausschluß der Patienten mit dem Ödemgrad 2 (mäßiges Ödem) verzichtet. Im bereinigten Kollektiv (n = 56) fand sich eine deutliche positive Korrelation ( $r = 0,4332$ ) zwischen T2-Relaxationszeit und perimysialem Fettgehalt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  lag bei  $\leq 0,001$  und ergab damit einen höchst signifikanten Zusammenhang (Punkt 3.6.5.2, Abbildung 24, Tabelle 21).

Eine Korrelation zwischen intracellulärem Fettgehalt ("Intrafett") und der T2-Relaxationszeit konnte hingegen nicht festgestellt werden (Punkt 3.6.5.3, Abbildung 25, Tabelle 22). Cameron et al. hatten einen solchen Zusammenhang für nicht-membranös gebundene Lipide postuliert (Cameron et al. 1984). Diese Aussage beruhte auf der Beobachtung, daß beispielsweise Gewebe wie der Thymus, mit einem sehr hohen Anteil an vakuolär gespeichertem intracellulärem Fett, lange T2-Relaxationszeiten aufwiesen. Ob der im Vergleich zum physiologisch erhöhten Anteil an vakuolär gespeicherten Neutralfetten im Thymus sicherlich deutlich geringer ausgeprägte intracelluläre Fettanteil in der Muskulatur, wie er beispielsweise im Rahmen von Lipidspeichermyopathien auftritt, ähnlich signifikante T2-Zeitverlängerungen bewirkt, ist auch aus theoretischen Überlegungen zu bezweifeln.

#### 4.4.3 Gewebeparameter Bindegewebe

Der Bindegewebeanteil variierte von 2,5 % bis 30 % der Ausschnittsfläche des untersuchten Präparates und lag durchschnittlich bei 10,6 % (Punkt 3.4.3, Abbildung 12, Tabelle 8). Da Biopsien im Normalkollektiv nicht gerechtfertigt waren, liegen hierzu wie auch zur Fasertypverteilung keine vergleichbaren Werte aus dem Normalkollektiv vor.

Ein Einfluß des Anteils an Bindegewebe auf die T1-Relaxationszeiten der untersuchten Muskeln ließ sich nicht zeigen (Punkt 3.6.4.4, Abbildung 18, Tabelle 15). Eine Korrelation ließ sich sowohl zwischen T1-Relaxationszeit und planimetrisch bestimmtem Bindegewebeanteil als auch zwischen T1-Relaxationszeit und semiquantitativ erfaßtem Bindegewebeanteil nicht ermitteln (Punkt 3.6.4.5, Abbildung 19, Tabelle 16). Hingegen konnte eine positive Korrelation zwischen dem Bindegewebeanteil und der T2-Relaxationszeit festgestellt werden (Punkt 3.6.5.4 und 3.6.5.5). Die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson lieferte in Bezug auf die T2-Relaxationszeit und dem planimetrisch bestimmten Bindegewebsanteil einen mit  $r = 0,3936$  und  $p < 0,003$  signifikanten Zusammenhang (Tabelle 23) und für den semiquantitativ bestimmten Bindegewebeanteil (Rangkorrelation nach Spearman) einen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,3989$  und eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,0001$  (Tabelle 24). Eine Bindegewebsvermehrung tritt jedoch bei degenerativen Veränderungen im Rahmen neuromuskulärer Erkrankungen zumeist kombiniert mit einem fettigem Umbau auf, so daß der Effekt der einen Gewebekomponente den der anderen verdecken kann. Die Korrelationsprüfung zwischen T2-Relaxationszeit und Bindegewebeanteil nach Ausschluß aller Patienten mit einem stark angehobenen Fettanteil sowie aller Patienten mit einem starken Ödem (Punkt 3.6.5.5, Tabelle 25 und 26) ergab bei einem auf 50 Patienten reduzierten Kollektiv sowohl für den planimetrisch bestimmten als auch für den semiquantitativ ermittelten Bindegewebeanteil keine Korrelation ( $r = 0,2237$ ,  $p = 0,118$  bzw.  $r = 0,2274$ ,  $p = 0,112$ ).

In der Literatur sind unterschiedliche Effekte von Fibrose auf die Relaxationszeiten in der Kernspintomographie beschrieben worden.

Eine negative Korrelation von Kollagengehalt des Gewebes und T1-Relaxationszeit und eine positive Korrelation für Kollagengehalt und T2-Relaxationszeit fanden Scholz et al. in einer in-vitro Studie an Muskel-Sehnenpräparaten (Scholz et al. 1989). Ein Kollagengehalt von mehr als 60 mg pro Gramm Muskelgewebe war nötig, um einen Effekt im kernspintomographischen Bild zu beobachten. Feld et al. fanden bei 6 von 7 Patienten mit aggressiver Fibromatose verlängerte T2-Relaxationszeiten (Feld et al. 1990). Hricak et al. ermittelten T1- und T2-Relaxationszeiten anhand kernspintomographischer Aufnahmen von Patienten mit retroperitonealer Fibrose (Hricak et al. 1983). Verglichen mit dem angrenzenden M. psoas hatte die untersuchten fibrotischen Areale eine längere T2-Relaxationszeit.

Glazer et al. fanden bei Patienten mit Lungenfibrose nach Strahlentherapie verminderte Signalintensitäten auf T2-gewichteten Aufnahmen, was als Hinweis auf eine verminderte T2-Relaxationszeit des untersuchten Gewebes gewertet werden darf (Glazer et al. 1983). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Arrive et al. bei Untersuchungen an prämenopausalen Patientinnen mit strahleninduzierter Fibrose des Uterus: auch hier ergab die Auswertung des Bildmaterials verminderte Signalintensitäten im Vergleich zu normalem Uterusgewebe (Arrive et al. 1989). In-vitro Studien experimentell induzierter Lungenfibrose durch die Applikation von Bleomycin erbrachten unterschiedliche Ergebnisse. Vinitski et al. konnten eine Verminderung der T1- und T2-Relaxationszeiten sowie des Wassergehaltes von fibrotisch verändertem Lungengewebe gegenüber gesundem Lungengewebe zeigen (Vinitski et al. 1986). Taylor et al. fanden jedoch einen Anstieg der T2-Relaxationszeiten in fibrotischem Lungengewebe verglichen mit der Kontrollgruppe bei gleichem Wassergehalt der Gewebe (Taylor et al. 1986). In Untersuchungen an einem experimentellen Modell künstlich erzeugter Leberzirrhose durch Thioacetamid-Exposition fanden Goldberg et al. keine Änderungen der T1- und T2-Relaxationszeiten trotz eines signifikanten Anstiegs des Kollagenproteins Hydroxyprolin (Goldberg et al. 1984). Möglicherweise ist der variierende Anteil von Gewebswasser sowie die unterschiedlichen Bindungsverhältnisse der Wasserstoffprotonen an die Proteinmatrix der unterschiedlichen Kollagentypen Ursache der differenten Ergebnisse.

Feld et al. vermuten zudem, daß ein erhöhter Zellgehalt versus eine reine Kollagenfaservermehrung, wie sie als Spielformen bei Desmoidtumoren auftreten, Einfluß auf die Relaxationszeiten nehmen (Feld et al. 1990).

#### **4.4.4 Gewebeparameter Fasertypanteil**

Der relative Anteil an Typ-1- und Typ-2-Fasern in der Skelettmuskulatur soll entscheidenden Einfluß auf die sportliche Performance von Langstreckenläufern und Sprintern haben (Costill et al. 1976; Kuno et al. 1990). Ein Zusammenhang zwischen Adipositas und Muskelfasertyp wird ebenfalls vermutet (Wade et al. 1990). Neuromuskuläre Erkrankungen zeigen einen unterschiedlich starken Einfluß auf Typ-1- und Typ-2-Fasern. “Fiber-type-grouping” als Zeichen der Reinnervation, also der Nachweis einer Ansammlung von Fasern eines Typs, tritt beispielsweise bei Vorderhornzellerkrankungen wie der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) auf. Die Fasertypzusammensetzung ist bislang nur verlässlich durch eine Muskelbiopsie zu klären.

In einer Studie an 28 gesunden Probanden wurden die Streubreite für den Typ-1-Fasergehalt des biopsierten M. vastus lateralis mit minimal 27.3 % bis maximal 74.6% angegeben (Hideyuki et al. 1996). Die Fasertypverteilung in einer Autopsie-Studie an 36 Kadavern ergab für 36 unterschiedliche Muskeln eine zufallsartige Verteilung der Fasertypen (Johnson et al. 1973). Ob eine non-invasive Bestimmung der Fasertypverteilung der Skelettmuskulatur mittels Magnetresonanztomographie möglich ist, ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

Der in dieser Studie anhand der Histologie planimetrisch ermittelte durchschnittliche Anteil an Typ-1-Fasern lag bei 53,5 % mit einer Streubreite von minimal 20 bis maximal 85 % (Punkt 3.4.4, Abbildung 13). Bei Typ-2-Fasern betrug der Anteil an der Muskulatur durchschnittlich 35,7 Prozent mit einem Minimum bei 0 Prozent und einem Maximum bei 75 % (Punkt 3.4.4, Abbildung 14). Eine Korrelation zwischen Fasertypanteil und Relaxationszeiten ließ sich nicht belegen (Punkt 3.6.4.6, Abbildung 20, Tabelle 17 und Punkt 3.6.5.6, Abbildung 28, Tabelle 27).

Zur Beziehung zwischen MR-Relaxationszeiten und Fasertypgehalt fanden sich in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse. Kuno et al. verglichen in einer Studie mit 16 gesunden Probanden die bioptisch ermittelte Fasertypverteilung mit den T1- und T2-Relaxationswerten des korrespondierenden Muskelareals und fanden eine hoch signifikante positive Korrelation zwischen Typ-2-Muskelfasern und T1- und T2-Relaxationszeit (Kuno et al. 1988, 1990). Houmard et al. untersuchten mit zu Kuno et al. nahezu identischen Methoden 13 Männer mit unterschiedlichem sportlichem Trainingsstand und fanden eine positive Korrelation zwischen T1-Relaxationszeit und Typ-1-Muskelfaseranteil der Biopsate. Eine Korrelation zwischen T2-Relaxationszeit und Fasertypverteilung wurde im Gegensatz zu Kuno et al. nicht festgestellt. Die genannten Studien unterschieden sich hinsichtlich der Feldstärke der verwandten MR-Tomographen (0.22 T respektive 1.5 T), die Einfluß auf die T1-Relaxationszeit und das Signal zu Rausch Verhältnis hat (Henriksen et al. 1993). Ein Einfluß der Feldstärke auf die T2-Relaxationszeit der Skelettmuskulatur ist jedoch nicht beschrieben (Henriksen et al. 1993). Parkkola et al. kamen in einer Autopsie-Studie an 10 Kadavern zu folgendem Ergebnis: trotz nahezu identischem Verhältnis von Typ-1- zu Typ-2-Muskelfasern in den untersuchten Muskelproben des M. Posas und M. multifidus fanden sich für den M. multifidus deutlich längere T1- und T2-Relaxationszeiten (Parkkola et al. 1993). Adzamli et al. ermittelten eine positive Korrelation zwischen T1- und T2-Relaxationszeiten und Typ-1-Muskelfaseranteil in einer in-vitro Studie an Kaninchen (Adzamli et al. 1989). Ebenfalls in in-vitro Versuchen an Kaninchen fanden jedoch Mardini et al. keine Differenzen in den Relaxationszeiten der vorwiegend Typ-2-Muskelfasern enthaltenden Posasmuskulatur und der überwiegend aus Typ-1-Fasern aufgebauten Soleusmuskulatur (Mardini et al. 1986). Polak et al. beschrieben längere T1-Relaxationszeiten in vorwiegend aus Typ-1-Fasern aufgebauten Muskeln gegenüber vorwiegend aus Typ-2-Fasern aufgebauten Muskeln bei Ratten und Kaninchen (Polak et al. 1988). Die zitierten Studien lassen keinerlei eindeutige Bewertung des Einflusses der Fasertypverteilung auf die T1- und T2-Relaxationszeiten zu.

Inwieweit sich in-vitro Versuche an verschiedenen Tierspezies auf Menschen übertragen lassen ist ebenso ungeklärt, wie die Rolle der (unterschiedlichen) Gewebswasserverteilung in Intra- und Extracellularraum von Typ-1 und Typ-2-Fasern in Bezug auf die gemessenen Relaxationszeiten. Abschließend ist davon auszugehen, daß die Fasertypverteilung in der Muskulatur nicht präzise durch die MRT mittels Relaxationszeitmessungen vorrausgesagt werden kann und diagnostische Folgerungen demnach nicht zu treffen sind.

#### **4.4.5 Gewebeparameter Ödem**

Ein Ödem ist im klinischen Sprachgebrauch als Ansammlung wäßriger bzw. seröser Flüssigkeiten im Interstitium definiert (Pschyrembel 1990). Ursache für diese Flüssigkeitsansammlung in den Gewebsspalten kann ein erhöhter hydrostatischer Druck in den Venen, ein verminderter onkotischer intravasaler Druck, eine Schädigung der Kapillaren oder auch eine Behinderung des Lymphabflusses sein. Diese Definition läßt sich nicht ohne weiteres auf die Befunde der Kernspintomographie übertragen, da nicht beurteilt werden kann, ob die Flüssigkeit interstitiell, intravasal oder intrazellulär gelegen ist und ob es sich um eine Flüssigkeitsvermehrung oder aber um Flüssigkeitsverschiebungen zwischen den genannten Kompartimenten handelt.

Das Signalverhalten des Gewebswasser in der Skelettmuskulatur ist erheblich komplexer als jenes von Fett oder Bindegewebe. Grundsätzlich gilt, daß in der MRT von einem Muskelödem gesprochen wird, wenn bei regulärem oder diskret gemindertem Signal im Parenchym in der T1-gewichteten Aufnahme, eine Signalanhebung gegenüber der Norm in der T2-gewichteten Aufnahme besteht (Beese u. Winkler 1997). Der Nachweis eines Muskelödems gelingt mit Fettunterdrückungs-techniken, beispielsweise der STIR-Technik ("short tau inversion recovery Sequenz", Bydder u. Young 1985) einfacher, sensitiver und schneller als mit konventionellen Spin-Echo-Sequenzen (Fleckenstein et al. 1991; Fraser et al. 1991; Hernandez et al. 1992). Die Fettunterdrückung wird hier durch eine Suppression des Fettanteils an dem zur Bildgebung herangezogenen Gesamtsignal für die longitudinale Relaxation (T1) erreicht.

Eine Korrelation zwischen Relaxationszeiten und Histologie bezüglich des Ödems ist schwierig, da methodisch bedingt unter dem Lichtmikroskop nicht das Ödem selbst, sondern nur assoziierte Phänomene, wie beispielsweise die Zeichen einer Entzündung, oder aber eine Gewebeauflockerung nachweisbar sind. Ödem und Entzündung sind jedoch nur bei einem kleinen Teil der neuromuskulären Erkrankungen miteinander verknüpft. In dieser Studie wurde daher nur überprüft, ob der visuell in der STIR-Sequenz erhobene Befund der Ödemkomponente mit den gemessenen Relaxationszeiten des Gewebes korreliert.

Für die T1-Relaxationszeit wurde keinerlei Korrelation mit dem Ausmaß des Ödems in den Aufnahmen in STIR-Technik gefunden (Punkt 3.6.4.8, Abbildung 22, Tabelle 19). Die Korrelationsprüfung zwischen T2-Relaxationszeit und Ödemkomponente ergab hingegen eine hoch signifikante positive Korrelation (Punkt 3.6.5.8, Abbildung 30, Tabelle 29). Eine möglicherweise gleichzeitig mit dem Ödem der Muskulatur vorliegende fettige Degeneration der untersuchten Muskelareale könnte einen synergistischen Einfluß auf die Relaxationszeitmessungen nehmen. Bei geringer ödematöser Komponente kann die T2-Relaxationszeit unterhalb der von Fett liegen und so eine Differenzierung zwischen Ödem und fettiger Degeneration erschweren (Fleckenstein et al. 1991). Die Ergebnisse ließen sich jedoch in gleicher Weise auch unter Ausschluß aller Patienten mit angehobenem intracellulären oder perimysialen Fettanteil der Muskulatur reproduzieren (Punkt 3.6.5.8, Abbildung 31, Tabelle 30). Die stark positive Korrelation ist demnach nicht durch den ebenfalls T2-zeitverlängernd wirkenden Fettanteil des untersuchten Muskelgewebes bedingt. Die Ergebnisse bestätigen somit den in der Literatur beschriebenen Zusammenhang zwischen Ödemkomponente und transversaler Relaxationszeit (Beese u. Winkler 1997; Fleckenstein 1991, 1997).

Als Ursache dieser T2-Zeitverlängerung werden in der Literatur unterschiedliche Erklärungsmodelle herangezogen. Sowohl die Verteilung des Gewebswassers in den eingangs erwähnten Kompartimenten (intracellulär, extracellulär interstitiell, extracellulär intravasal) der Muskulatur als auch lokale Proteinkonzentrationen werden als mögliche Einflußfaktoren genannt.

Unter Ruhebedingungen findet sich in der T2-Wichtung bei gesunden Probanden lediglich in der Gastrocnemiusmuskulatur eine diskrete Signalanhebung gegenüber der übrigen Muskulatur des Unterschenkels, die als physiologisch betrachtet werden darf (eigene Ergebnisse: Punkt 3.3.1, Tabelle 5; siehe auch Beese u. Winkler 1997). In anderen Muskelregionen ist eine über die Norm hinausgehende Signalanhebung hingegen als pathologischer Befund anzusehen.

Sowohl entzündliche (Kaufmann et al. 1987; Yuh et al. 1988; Hernandez et al. 1992; Reimers CD et al. 1994) als auch nicht-entzündliche (Shintani u. Shiigai 1993), myopathische und neuropathische Erkrankungen (für einen Überblick siehe: Beese u. Winkler 1997; Fleckenstein 1997), aber auch Infarkte (Kiers 1995), Einblutungen, Traumata (Fleckenstein et al. 1989; Amendola et al. 1990; Pomeranz et al. 1993) und Tumore (Hosono et al. 1995), Radiatio (Beese et al. 1994), experimentelle Noxen (Schmitt u. Schneider 1985), sowie chronische Fehl- und Überbelastungen der Muskulatur (Fleckenstein 1989 et al.; Wicke et al. 1990; Shellock et al. 1991; Greco et al. 1991; Yoshioka et al. 1994) können zu identischen Signalveränderungen in T2-gewichteten Aufnahmen führen.

Studien am Tiermodell wiesen zunächst auf einen positiv korrelierten Zusammenhang zwischen extracellulärem Wassergehalt und T2-Relaxationszeit hin (Hazlewood et al. 1974; Jolesz et al. 1986; Le Rumeur et al. 1987; Polak et al. 1988; Cole et al. 1993; Yoshioka et al. 1996). Zur experimentellen Überprüfung der Faktoren der T2-Relaxationszeitverlängerung in der Muskulatur des Menschen eignen sich insbesondere Versuchsanordnungen, die über eine kontrollierte Belastung zu ödematösen Veränderungen einzelner Muskeln führen.

Fisher et al. fanden in einer Studie an 8 untrainierten Probanden im Gegensatz zu den eingangs erwähnten Tierversuchen nur eine geringe Korrelation zwischen Extracellulärvolumen und T2-Relaxationszeit der Unterschenkelmuskulatur nach Belastung (Fisher et al. 1990). Ploutz-Snyder et al. kamen in Untersuchungen zum belastungsinduzierten Ödem bei 9 gesunden Probanden zu ähnlichen Ergebnissen (Ploutz-Snyder et al. 1997). Eine Verlängerung der T2-Relaxationszeit nach Belastung führten Ploutz-Snyder et al. auf Veränderungen im intracellulären Flüssigkeitskompartiment zurück. Während maximaler Belastung der Muskulatur ist ein Anstieg des intracellulären Wassergehalts beobachtet worden. (Lundvall et al. 1972; Sjøgaard 1982). Möglicherweise ist die mit einer Belastung der Muskulatur einhergehende intracelluläre Laktatacidose verantwortlich für die beobachtete verlängerte T2-Relaxationszeit. Gestützt wird diese Hypothese durch die Ergebnisse von Fleckenstein et al., welche zeigen konnten, daß eine Signalintensitäts-erhöhung nach muskulärer Belastung bei Patienten mit defekter Glykogenolyse (Mc Ardle'sche Erkrankung, Glykogenose Typ V), welche nicht in der Lage sind Laktat zu produzieren, nicht auftritt (Fleckenstein et al. 1991).

Inwieweit Stoffwechselprodukte der Glykolyse indirekt durch osmotischen Einfluß als Ursache der T2-Relaxationszeitverlängerung der Muskulatur nach Belastung in Frage kommen, ist bisher nicht befriedigend geklärt worden (Fleckenstein et al. 1991, 1992, Jehenson et al. 1991). Wie Fung et al. zeigen konnten, ist die transversale Relaxation in der Muskulatur pH-abhängig (Fung et al. 1981). Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von Studien, die eine inverse Korrelation zwischen pH-Wert der Muskulatur und T2-Relaxationszeit belegen konnten (Weidmann et al. 1991; de Kerviler et al. 1991; Morvan et al. 1992). Allerdings steigt die T2-Relaxationszeit innerhalb von Minuten nach Belastungsbeginn bereits an (Jenner et al. 1994), zu einem Zeitpunkt, wenn der pH-Wert der Muskulatur eher alkalische als acidotische Werte aufweist (Adams et al. 1990; Cheng et al. 1995). Der pH-Wert der Muskulatur sinkt zudem nach Belastung deutlich schneller, als ein Rückgang der T2-Relaxationszeiten zu messen ist (Fisher et al. 1990; Weidmann et al. 1991).

Die zeitliche Verschiebung zwischen Anstieg der T2-Relaxationszeiten und pH-Abfall und vice versa spiegelt möglicherweise die Verschiebung von Metaboliten und Flüssigkeit bei Muskelarbeit wieder. Nach Ergebnissen von Chwalbinska-Moneta et al. findet bei Muskelarbeit zunächst eine Akkumulation von sauren Metaboliten statt, die aufgrund der großen intramuskulären Pufferkapazität jedoch erst verzögert über den pH-Anstieg meßbar wird (Chwalbinska-Moneta et al. 1989). Die Annahme, daß eine vermehrte Perfusion über einen erhöhten hydrostatischen Druck oder ein erhöhtes Blutvolumen entscheidend zur T2-Zeitverlängerung in der Muskulatur nach Belastung beitrage (de Kerviler et al. 1991; Hayashi et al. 1997), konnte durch Ischämieversuche an gesunden Probanden widerlegt werden (Archer et al. 1992; Fleckenstein et al. 1992, Beese et al. 1995). Auf welcher Basis ein Ödem bei toxischen und entzündlichen Prozessen zu einer verlängerten T2-Relaxationszeit führt ist unklar. Flüssigkeitsverschiebungen bedingt durch eine Kapillarschädigung, einen erhöhten kolloidosmotischen Druck oder aber einen verminderten intravasalen onkotischen Druck werden diskutiert (Beese u. Winkler 1997).

#### **4.5. Schlußfolgerungen**

Relaxationszeitmessungen und Bildgebung der MRT zeigten eine unterschiedliche Korrelation zu den erfaßten Gewebeveränderungen Ödem, fettige Degeneration, Bindegewebegehalt und Fasertypverhältnis der Skelettmuskulatur des Untersuchungskollektivs.

Während der perimysiale Fettanteil höchst signifikant mit der T2-Relaxationszeit als auch mit dem visuellem Eindruck auf der T1-gew. Aufnahme korrelierte, ließ sich ein Zusammenhang zwischen Relaxationszeiten bzw. visuellem Eindruck (erhöhte SI) und intracellulärem Fettanteil nicht nachweisen. Der Wert solcher Relaxationszeitmessungen liegt in einem quantifizierbaren Therapie-/Verlaufsmonitoring von beispielsweise Muskeldystrophien oder Speichermyopathien, welche mit einer zunehmenden fettigen Degeneration einhergehen (Beese et al. 1994; Huang et al. 1994; Phoenix et al. 1996). Eindeutige Signalveränderungen lassen sich visuell oft erst nach mehreren Monaten, teilweise erst nach einigen Jahren feststellen (Beese u. Winkler 1997).

Ob sich mittels Relaxationskarten, welche statt der in dieser Arbeit verwendeten gemittelten T2-Zeit einer definierten ROI die Relaxationszeit eines Muskels Pixel-für-Pixel wiedergeben, Befallsmuster differenzieren und möglicherweise auch Frühformen der Erkrankungen sicher erfassen lassen, bleibt abzuwarten (Phoenix et al. 1996). Der visuelle Eindruck einer vermehrten retikulären Zeichnung bis hin zu homogener SI-Erhöhung auf dem T1-gew. Bild ist ebenfalls geeignet fettige Degeneration zu quantifizieren. Die morphologischen Veränderungen (retikuläres Verfettungsmuster) spiegeln hier möglicherweise die histologisch faßbare Verbreiterung des Perimysiums bei fettiger Degeneration direkt wieder, bedenkt man daß das Auflösungsvermögen der MRT in der Größenordnung des Sekundärfaszikels liegt. Minimale Veränderungen der Muskelkomposition, wie sie nach therapeutischer Intervention wie beispielsweise Myoblastentransplantation (Partridge et al. 1989; Gussoni et al. 1992) denkbar sind, wären allerdings mit einem visuellen Graduierungsschema sicherlich schwierig zu erfassen. Auch ist zu berücksichtigen, daß im Falle einer gleichbleibenden Signalcharakteristik, eine Progredienz des degenerativen Umbaus nicht vollkommen auszuschließen ist.

So kann theoretisch über eine zeitgleich auftretende Zunahme des fibrotischen Anteils die fettige Degeneration überdeckt werden und zu einer Normalisierung der Signalintensitäten in der T1- und auch der T2-Wichtung führen (Beese u. Winkler 1997). Eine lipomatöse Signalqualität kann theoretisch ebenfalls durch eine relative Zunahme der fettigen Durchsetzung der Bindegewebssepten des Perimysiums bei Atrophie der Muskelfasern hervorgerufen werden. Die Atrophie der Muskulatur kann jedoch in der MRT erkannt werden.

Liu et al. konnten interessanterweise an 22 Patienten mit einer Muskeldystrophie Typ Duchenne eine Zunahme der lipomatösen Veränderungen in der Kernspintomographie auch bei konstanter Klinik nachweisen (Liu et al. 1993). Die Dynamik der Erkrankung kann in der MRT daher möglicherweise empfindlicher als über den klinischen Befund erfaßt werden. Die "MR-Makrobiopsie" (J. Phoenix) liefert zusammenfassend im Vergleich zur lokal-invasiven, mit methodischem Bias behafteten Muskelbiopsie, wie auch zur klinischen Symptomatik einen verlässlichen, quantifizierbaren Überblick über den Grad des fettigen Umbaus und die Dynamik des Krankheitsgeschehens.

Eine intracelluläre Fettakkumulation in Form von Lipidtropfen, wie sie bei Lipidspeichermyopathien auftritt, entgeht hingegen mit den in dieser Arbeit gewählten Pulssequenzen dem Nachweis in der MRT. Die Sensitivität der MRT ist hier bei faßbaren morphologische Veränderungen in der Histologie eingeschränkt. Ein Normalbefund in der MRT (Relaxationszeitmessung, T1-gew. Aufnahme) kann folglich das Vorliegen intracellulärer Verfettung nicht ausschließen. Den Nutzen von Gradientenecho in-phase und opposed-phase imaging, wie sie mit Erfolg für den Nachweis feintröpfiger fettiger Infiltration der Leber oder adenomtypischer Verfettung der Nebennieren genutzt wird (Wehrli et al. 1987; Earls u. Krinsky 1997), bleibt zu überprüfen.

Eine Quantifizierung der ödematösen Veränderungen in der Histologie wurde wegen der methodischen Schwierigkeiten nicht vorgenommen. Eine Korrelation zwischen Histologie und MRT liegt für diesen Parameter folglich nicht vor. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß die T2-Relaxationszeit in hohem Maße mit dem visuellen Eindruck in der Aufnahme in STIR-Technik korreliert. Die meßtechnische Quantifizierung des Ödems anhand der genannten MR-Meßverfahren ist jedoch mit besonderen Schwierigkeiten behaftet. Die T2-Relaxationszeit wird synergistisch durch lipomatöse und ödematöse Veränderungen verlängert. In Verlaufsuntersuchungen führt die geschilderte Synergie dazu, daß nur schwer zwischen akut entzündlichem Geschehen und chronisch fortschreitendem fettigen Umbau differenziert werden kann. Die Meßwerte sollten daher nur unter Berücksichtigung der in der T1-gew. Aufnahme erkennbaren Fettgewebekomponente beurteilt werden (Beese u. Winkler 1997). Visueller Eindruck als auch T2-Zeitkalkulation in einer (Doppelecho-) STIR-Sequenz stellen hier eine Alternative zur Relaxationszeitmessung in Spin-Echo-Sequenzen dar (Beese et al. 1996).

Der Anteil des Bindegewebes im histologischen Schnitt ließ, unter Berücksichtigung von interferierenden Signalkomponenten, keine Korrelation zu den T1- und T2-Relaxationszeiten erkennen. In Bezug auf die Fasertypverteilung der Muskulatur bestand keine Korrelation zu den Relaxationszeiten. Eine noninvasive Vorraussage über den Anteil an Typ-1- und Typ-2-Fasern anhand der Relaxometrie in der MRT ist daher nach der Datenlage dieser Studie nicht möglich.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden MR-Relaxationszeiten (T1- und T2-Relaxationszeit) und MR-Bildgebung (axiale Aufnahmen in T1-Wichtung und STIR-Technik) bei 83 Patienten mit Verdacht auf eine neuromuskuläre Erkrankung mit den Ergebnissen aus der histologischen Analyse (intracellulärer und perimysialer Fettgehalt, Bindegewebegehalt, Fasertypverteilung) der untersuchten Muskulatur verglichen und einer Korrelationsprüfung unterzogen. Der Einfluß der Gewebezusammensetzung der pathologisch alterierten Skelettmuskulatur auf Relaxationszeiten und Bildgebung in der Magnetresonanztomographie wurde überprüft. Die Untersuchungen wurden bezüglich der Magnetresonanztomographie an einem 0,5-Tesla-Gerät unter Verwendung einer verschachtelten Inversion Recovery/ Spinecho-Sequenz und einer Doppel-Echo STIR-Sequenz durchgeführt. Neben den Relaxationszeitmessungen wurde visuell der Fettanteil im Bereich des zur Biopsie vorgesehenen Muskels anhand der T1-gewichteten Aufnahme und die Ödemkomponente anhand der axialen Aufnahmen in STIR-Technik semiquantitativ von zwei unabhängigen Untersuchern graduiert. Die quantitative Analyse der durch offene Biopsie gewonnenen Gewebeproben erfolgte für den Bindegewebegehalt und die Fasertypverteilung nach histologischer Färbung unter Verwendung von Lichtmikroskop, Mikroskop-Kamera und computergestützter Planimetrie. Für die semiquantitative Graduierung des intracellulären sowie perimysialen Fettanteils als auch des Bindegewebeanteils wurden von den gefärbten Gewebsschnitten Photographien erstellt, welche von zwei histologisch erfahrenen Untersuchern ausgewertet wurden.

Einen Einfluß auf die Relaxationszeiten im MRT ließ sich alleine für den perimysialen Fettanteil der Muskulatur feststellen. Die T2-Relaxationszeit korrelierte höchst signifikant ( $r = 0,4332$ ,  $p = 0,001$ ), die T1-Relaxationszeit hingegen nicht mit dem Anteil an perimysialen Fett in der Histologie ( $r = - 0,0116$ ,  $p = 0,920$ ). Der visuell am T1-gew. Bild abgeschätzte Fettanteil korrelierte ebenfalls höchst signifikant mit dem perimysialen Anteil in der korrespondierenden Histologie ( $r = - 0,4166$ ,  $p \leq 0,001$ ).

Der planimetrisch wie der semiquantitativ bestimmte Bindegewebegehalt der Muskulatur korrelierten sehr signifikant bzw. höchst signifikant mit der T2-Relaxationszeit ( $r = 0,3936$ ,  $p = 0,003$ ;  $r = 0,3989$ ,  $p \leq 0,0001$ ).

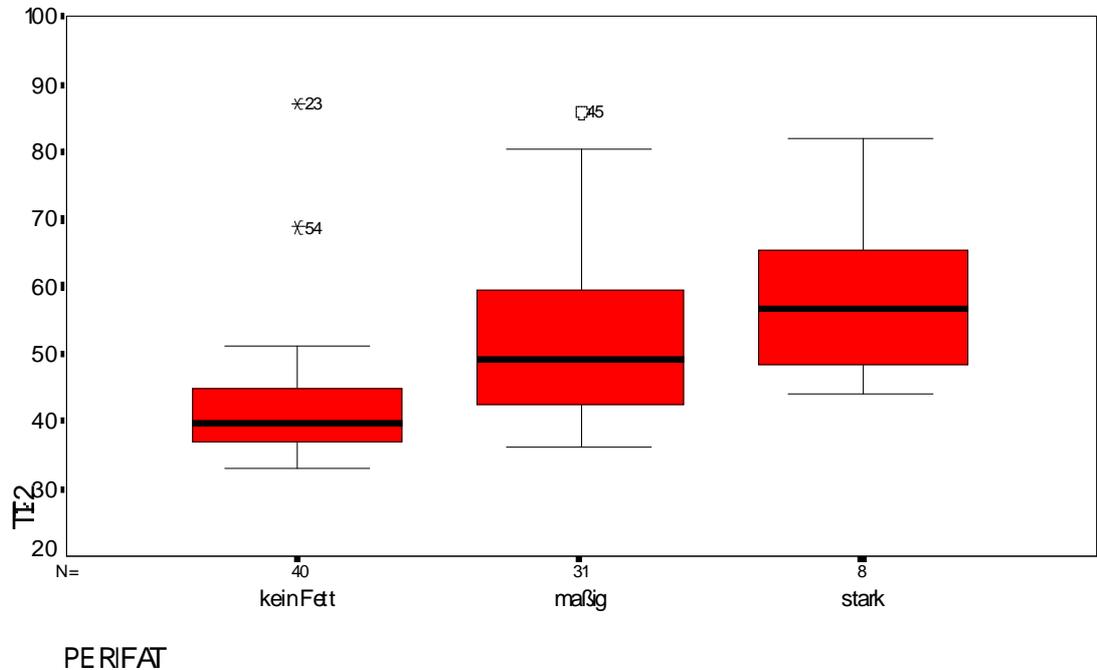
Unter Ausschluß aller Patienten von der Korrelationsprüfung, welche einen stark angehobenen Fettanteil in der Histologie oder ein starkes Ödem in der Aufnahme in STIR-Technik aufwiesen, fand sich jedoch keine Korrelation ( $r = 0,2237$ ,  $p = 0,118$ ;  $r = 0,2274$ ,  $p = 0,112$ ). Unterschiede im intracellulären Fettanteil und in der Fasertypverteilung der untersuchten Muskulatur führten nicht zu nachweisbaren Relaxationszeitveränderungen.

Als Ergebnis dieser Arbeit bleibt festzuhalten, daß in der Magnetresonanztomographie eine extracelluläre lipomatöse Degeneration der Skelettmuskulatur mittels T1 gewichteten Spinecho Aufnahmen und T2-Relaxationszeitmessungen verifizierbar ist und darüberhinaus graduelle Abstufungen der Verfettung sicher erfasst werden können. Bindegewebegehalt, intracelluläre Fettakkumulation wie auch Unterschiede im Fasertypverhältnis der Muskulatur zeigen keinen Einfluß auf Relaxationszeiten und MR-Bildgebung.

## 6. Anhang

Erläuterungen zur verwendeten Boxplot-Darstellung

Beispielgrafik



### Legende:

- Begrenzung der “box”:  
*25. und 75. Perzentile*
- Innere Linie der “box”:  
*Median*
- Obere- und untere  
Querstrichmarkierung:  
*größter bzw. kleinster Wert, sofern kein  
“Ausreißer”*
- “Ausreißer”:  
*Werte, die um mehr als drei Kastenlängen  
außerhalb liegen (Extremwerte) werden im  
Boxplot mit einem Stern markiert. Werte, die um  
mehr als anderthalb Kastenlängen außerhalb  
liegen, werden mit einem Kreis gekennzeichnet.*
- Fallzahl pro plot:  
*n = x*

## 7. Literaturverzeichnis:

### (A)

*Adams GR, Foley JM, Meyer RA (1990)* Muscle buffer capacity estimated from pH-changes during rest-to-work transitions. *J Appl Physiol* 69: 968-972

*Adzamlı IK, Jolesz FA, Bleier AR et al. (1989)* The effect of gadolinium DTPA on tissue water compartments in slow- and fast-twitch rabbit muscles. *Magnetic Resonance in Medicine* 11:172-181

*Ahlberg G, Jakobsson F, Fransson A, Moritz A, Borg K, Edström L (1994)* Distribution of muscle degeneration in weler distal myopathy - A magnetic resonance and muscle biopsy study. *Neuromuscular Disorders* 4: 55-62

*Andersen C, Jensen FT (1994)* Precision, accuracy, and image plane uniformity in NMR relaxation time imaging on a 1.5 T whole-body MR imaging system. *Magn Reson Imag* 12(5):775-784

*Amendola A, Rorabeck CH, Vellett D, Vezina W, Rutt B, Noll L (1990)* The use of magnetic resonance imaging in exertional compartment syndromes. *Am J Sports Med* 18: 29-34

*Archer B, Fleckenstein JL, Bertocci LA, Haller RG, Barker B, Parkey RW, Peshock RM (1992)* Effect of perfusion on exercised muscle: MRI evaluation. *Magn Reson Imag* 2: 407-413

*Arnbrustmacher VW (1988)* Skeletal Muscle. In: Rubin E, Farber JL (ed.), *Pathology*, 4th, Lippincott & Raven, Philadelphia

*Arrive L, Chang YCF, Hricak H, Brescia RJ, Auffermann W, Quivey J (1989)* Radiation-induced uterine changes: MR-imaging. *Radiology* 170: 55-58

### (B)

*Beese M, Winkler G (1997)* MRT der Muskulatur. Indikationen und Bildinterpretation bei neuromuskulären Erkrankungen, Traumata und Tumoren, 1. Auflage, Thieme, Stuttgart-New York

- Beese M, Winkler G, Kunze K, Bücheler E (1996)* MRT-gezielte Muskelbiopsien bei neuromuskulären Erkrankungen. Fortschr Röntgenstr 164:216
- Beese M, Winkler G, Nicolas V, Heyer D, Baumann M, Bücheler E (1994)* MRI diagnosis of muscular edema in patients with neuromuscular disease and after radiation. International Congress of Radiology, Singapore, Suppl. S465:176
- Beese et al. (1995)* Vortrag, Kernspintomographie Symposium Garmisch Partenkirchen.
- Beese M, Winkler G, Krupski G, Steiner P., Nicolas V (1994)* Usefulness of T2 relaxation times in monitoring therapeutic effects in neuromuscular diseases. Radiological Society of North America, Chicago, Suppl. 806:259
- Beese M, Winkler G, Lorenzen J, Kneschke K, Henkel K, Bücheler E (1996)* Entwicklung eines Schemas zur differentialdiagnostischen Beurteilung der MRT bei neuromuskulären Erkrankungen mit prospektiver Überprüfung der diagnostischen Sicherheit. Fortschr Röntgenstr 164:216
- Beese M, Maaß R, Nicolas V, Bücheler E (1996)* Einfluß der Echozeit bei STIR-Sequenzen auf die Inversionszeit und den Gewebkontrast. Fortschr Röntgenstr ; Suppl 164
- Beese M, Winkler G, Stührenberg HJ (1994)* MRT im Therapiemonitoring bei Myositiden und Vaskulitiden. Kongress der DGM 1994, Akt Neurologie, Suppl. 22:9
- Bloch F (1946)* Nuclear induction. Phys Rev 70: 460-473
- Bottomley PA, Foster TH, Argersinger RE, Pfeifer LM (1984).* A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1-100 Mhz: dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision and age. Med Phys 11:425-448
- Borghi L, Savoldi F, Scelsi R, Villa M (1983)* Nuclear magnetic resonance of protons in normal and pathological human muscles. Exptl Neurol 81:89-96
- Brix G, Heiland S, Bellemann ME, Koch T, Lorenz WJ (1993)* MR imaging of fat-containing tissues: valuation of two quantitative imaging techniques in comparison with localized proton spectroscopy. Magn Reson Imag 11: 977-991
- Brooke MH, Kaiser KK (1970)* Three 'myosine adenosine triphosphatase' systems, the nature of their ph liability and sulfhydryl dependence. J Histochem Cytochem 18:670-672

*Brown RG, Ash JM, Verellen-Dumoulin C, Percy ME, Chang LS, Oss I, Fulford P (1981) Gallium-67 citrate localisation in carriers of Duchenne muscular dystrophy. International Journal of Nuclear Medicine and Biology 8:379-384*

*Budinger TF (1981) Nuclear magnetic resonance (NMR) in vivo studies. Known thresholds for health effects. International Journal of Nuclear Medicine and Biology 8:379-384*

*Bühl A, Zöfel P (1996) SPSS für Windows, Version 6.1., 3. Auflage Addison-Wesley, Bonn.*

*Bulcke JAL, Termote JL, Palmers Y, Crolla D (1979) Computed tomography of the human skeletal muscular system. Neuroradiology 17: 127-136*

*Bydder GM, Young IR (1985) MR imaging: clinical use of inversion recovery sequences. J Comput Assist Tomogr 9:659-675*

(C)

*Calò M, Crisi G, Martinelli C, Colombo A, Schoenhuber R, Gibertoni M (1986) CT and the diagnosis of myopathies. Preliminary findings in 42 cases. Neuroradiology 28: 53-57*

*Cameron IL, Ord VA, Fullerton GD (1984) Characterization of proton NMR relaxation times in normal and pathological tissues by correlation with other tissue parameters. Magn Reson Imag 2: 97-106*

*Chapman S, Southwood T, Fowler J, Ryder CAJ (1994) Rapid changes in magnetic resonance imaging of muscle during the treatment of juvenile dermatomyositis. Br J Rheumatol 33:184-186*

*Cheng HA, Robergs RA, Letellier JP, Cprihan A, Icenogle MV, Haseler LJ (1995) Changes in muscle proton transverse relaxation times and acidosis during exercise and recovery. J Appl Physiol 79(4): 1370-1378*

*Chezmar JL, Nelson RC, Malko JA, Bernardino ME (1990) Hepatic iron overload: diagnosis and quantification by noninvasive imaging.*

*Gastrointestinal Radiology 15: 27-31*

*Chwalbinska-Moneta J, Robergs RA, Costill DL, Fink WJ (1989) Threshold for muscle lactate accumulation during progressive exercise. J Appl Physiol 66: 2710-2716*

*Cole WC, LeBlanc AD, Jhingran SG (1993) The origin of biexponential T2 relaxation in muscle water. Magn Reson Med 28: 19-24*

*Costill DL, Daniels J, Evans W, Fink W, Krahenbuhl G, Saltin B (1976)* Skeletal muscle enzymes and fiber composition in male and female track athletes. *J Appl Physiol* 40: 149-154

*Crooks LE, Hylton NM, Ortendahl DA, Posin JP, Kaufman L (1987)* The value of Relaxation times and density measurements in clinical MRI. *Invest Radiol* 22:158-169

*Crooks LE, Mitsuaki A, Hoenninger J, McCarten B, Watts J, Kaufmann L (1984)* Magnetic resonance imaging: Effects of Magnetic Field Strength. *Radiology* 151(1): 127-133

**(D)**

*Damadian R (1971)* Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 171:1151-1153

*De Kerviler E, Leroy-Willig A, Duboc D, Eymard B, Syrota A (1996)* MR quantification of fatty replacement in McArdle's disease. *Magn Reson Imag* 14(10): 1137-1141

*De Kerviler E, Leroy-Willig A, Jehenson P, Duboc D, Eymard B, Syrota A (1991)* Exercise induced muscle modifications: study of healthy subjects and patients with metabolic myopathies with MR imaging and <sup>31</sup>P spectroscopy. *Radiology* 181:259-264

*DiChiro G, Nelson KB (1965)* Soft tissue radiography of extremities in neuromuscular disease with histological correlation. *Acta Radiologica* 3:65-88

*Dooms CG, Hricak H, Margulis AR, DeGreer G (1986)* MR imaging of fat. *Radiology* 158:51-54

*Drace JE, Pelc NJ (1994)* Measurement of skeletal muscle motion in vivo with phase-contrast MR-imaging. *Magn Reson Imag* 4: 157-163

**(E)**

*Earls JP, Krinsky GA (1997)* Abdominal and pelvic applications of opposed-phase MR-imaging. *AJR* 169:1071-1077

*Edelstein WA, Hutchinson JM, Johnson G, Redpath T (1980)* Spin warp NMR imaging and applications to human whole-body imaging. *Phys Med Biol* 25: 751-756

*English AE, Joy ML, Henkelman RM (1991)* Pulsed NMR relaxometry of striated muscle fibers. *Magn Reson Med* 21 (2): 264-281

*Engstrom CM, Loeb GE, Reid JG, Forrest WJ, Avruch L (1991) Morphometry of the human thigh muscles. A comparison between anatomical sections and computer tomographic and magnetic resonance images. J Anat 176: 139-156*

**(F)**

*Feld R, Burk DL, McCue P, Mitchell DG, Lackman R, Rifkin MD (1990) MRI of aggressive fibromatosis: frequent appearance of high signal intensity on T2-weighted images. Magn Reson Imag 8: 583-588*

*Fisher RM, Doms GC, Hricak H, Reinhold C, Higgins CB (1986) Magnetic resonance imaging of the normal and pathologic muscular system. Magn Reson Imag 4: 491-496*

*Fisher MJ, Meyer RA, Adams GR, Foley JM, Potchen RJ (1990) Direct relationship between proton T2 and exercise intensity in skeletal muscle MR images. Investigative Radiology 25: 480-485*

*Fleckenstein JL (1997) Muscle imaging in health and disease, 1<sup>st</sup> Edition, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York*

*Fleckenstein JL, Weatherall PT, Bertocci LA, Ezaki M, Haller RG, Greenlee R, Bryan WW, Peshock RM (1991) Locomotor system assessment by magnetic resonance imaging. Magn Reson Q 7:79-103*

*Fleckenstein JL, Haller RG, Bertocci LA, Parkey RW, Peshock RM (1992) Glycogenolysis not perfusion is the critical mediator of exercise-induced muscle modifications on MR images. Radiology 183: 25-27*

*Fleckenstein JL, Haller RG, Lewis SF, Archer BT, Barker BR, Payne J, Parkey RW, Peshock RM (1991) Absence of exercise-induced MRI enhancement of skeletal muscle in McArdle's disease. J Appl Physiol 71(3): 961-969*

*Fleckenstein JL, Archer B, Barker B, Vaughn T, Parkey RW, Peshock RM (1991) Fast, short tau inversion recovery imaging. Radiology 179: 499-504*

*Fleckenstein JL, Weatherall PT, Parkey RW, Payne JA, Peshock RM (1989) Sports-related muscle injuries: evaluation with MR imaging. Radiology 172: 793-798*

*Fraser DD, Frank JA, Dalakas MC (1991) Inflammatory myopathies: MR imaging and spectroscopy. Radiology 179: 341-342*

*Frantzell B (1951) Soft tissue radiography. Acta Radiol (Suppl) 85*

*Fullerton GD, Cameron IL, Ord IA (1984)* Frequency dependence of magnetic resonance spin-lattice relaxation of protons in biological materials. *Radiology* 151(1): 135-138

*Fullerton GD, Potter JL, Dornbluth NC (1982)* NMR relaxation of protons in tissues and other macromolecular water solutions. *Magn Reson Imag* 1: 209-228

*Fung BM, Puon PS (1981)* Nuclear magnetic resonance transverse relaxation in muscle water. *Biophys J* 33: 27-38

**(G)**

*Gaus W (1995)* *Medizinische Statistik und Informationsverarbeitung*. In: Reinhardt G, Seidel HJ, Sonntag HG, Gaus W, Hingst V, Mattern R (Hrg.) *Ökologische Stoffgebiet*, 2. Auflage, Hippokrates Verlag Stuttgart, S.624 ff.

*Glazer HS, Lee JKT, Levitt RG et al. (1983)* Radiation fibrosis: differentiation from recurrent tumor by MR imaging. *Radiology* 156: 721-726

*Goldberg HI, Moss AA, Stark DD, McKerrow J, Engelstaed B, Brito A (1984)* Hepatic fibrosis: Magnetic resonance imaging. *Radiology* 153: 737-739

*Gussoni E, Pavlath GK, Lanctot AM et al. (1992)* Normal dystrophin detected in Duchenne muscular dystrophy patients after myoblast transplantation. *Nature* 356: 435-438

*Greco A, McNamara MT, Escher MB, Trifilio G, Parienti J (1991)* Spin-Echo and STIR imaging of sports-related muscle injuries at 1.5 T. *J Comput Assist Tomogr* 18: 454-460

*Grindrod S, Tofts P, Edwards RHT (1983)* Investigation of human skeletal muscle structure and composition by x-ray computerised tomography. *European Journal of Clinical Investigation* 13: 465-468

*Hayashi Y, Takaaki I, Hiroaki T, Shinjiro T, Makoto I, Takayuki S, Keiko K (1997)* Effect of peripheral nerve injury on nuclear magnetic resonance relaxation times of rat skeletal muscle. *Invest Radiol* 32(3): 135-139

*Hawkes RC, Holland GN, Moore WS, Worthington BS (1980)* Nuclear magnetic resonance (NMR) tomography of the brain: a preliminary clinical assessment with demonstration of pathology. *J Comput Assist Tomogr* 4: 577-586

*Hawley RJ, Schellinger D, O'Doherty DS (1984)* Computed tomographic patterns of muscles in neuromuscular diseases. *Archives of Neurology* 41:383-387

- Hazlewood FC, Chand DC, Nichols BL, Wossner DE (1974)* Nuclear magnetic resonance transverse relaxation times of water protons in skeletal muscle. *Biophysical J* 14: 583-606
- Heckmatt JZ, Pier N, Dubowitz V (1988)* Real-time ultrasound imaging of muscle. *Muscle & Nerve* 11:56-65
- Heckmatt JZ, Dubowitz V (1985)* Diagnostic advantage of needle biopsy and ultrasound imaging in the detection of focal pathology in a girl with limb girdle dystrophy. *Muscle & Nerve* 8:700-709
- Heckmatt JZ, Dubowitz V (1987)* Ultrasound imaging and directed needle biopsy in the diagnosis of selective involvement in muscle disease. *Journal of Child Neurology* 2: 205-213
- Henriksen O, De Certaines JD, Spisni A, Cortsen M, Muller RN, Ring PB (1993)* In vivo field dependence of proton relaxation times in human brain, liver and skeletal muscle: a multicenter study. *Magnetic Resonance Imaging* 11: 851-856
- Hernandez RJ, Sullivan DB, Chenevert TL, Keim DR (1993)* MR imaging in children with dermatomyositis: musculoskeletal findings and correlation with clinical and laboratory findings. *AJR* 161:359-366
- Hernandez RJ, Keim DR, Chenevert TL, Sullivan DB, Aisen AM (1992)* Fat-suppressed MR-imaging of Myositis. *Radiology* 182:217-219
- Hideyuki T, Kuno S, Katsuta S, Hitoshi S, Kazumi M, Hiroshi Y, Izumi A, Yuji I (1996)* Relationships between fiber composition and NMR measurements in human skeletal muscle. *NMR in Biomedicine* 9 : 8-12
- Higer HP, Bielke G (1986)* Gewebecharakterisierung mit T1, T2 und Protonendichte: Traum und Wirklichkeit. *Fortschr Röntgenstr* 144(5):597-605
- Higgins CB, Hriack H, Helms CA (1997)* *Magnetic Resonance Imaging of the Body*. 3<sup>rd</sup> Edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.
- Hollmann W, Hettinger T (1990)* *Sportmedizin. Arbeits- und Trainingsgrundlagen*. 3. Auflage, Schattauer
- Hosono M, Kobatashi H, Kotoura Y, Tsuboyoma T, Tsutsui T, Konishi J (1995)* Involvement of muscle by malignant lymphoma: MR and CT appearances. *J Comput Assist Tomogr* 19: 455-459

*Houmard JA, Smith R, Jendrasiak GL (1995) Relationship between MRI relaxation time and muscle fiber composition. J Appl Physiol 78(3): 807-809*

*Hricak H, Higgins CB, Williams RD (1983) Nuclear magnetic resonance imaging in retroperitoneal fibrosis. AJR 141:35-38*

*Huang Y, Majumdar S, Genant HK, Chan WP, Sharma KR, Chan WP, Yu P, Mynhier M, Miller RG (1994) Quantitative MR relaxometry study of muscle composition and function in Duchenne Muscular Dystrophy. Magn Reson Imag 4:59-64*

*Huppertz HI, Kaiser WA (1994) Serial magnetic resonance imaging in juvenile dermatomyositis - delayed normalization. Rheumatol Int 14(3):127-129*

**(I)**

*Ikai M, Fukunaga T (1968) Calculation of muscle strength per unit cross-sectional area of human muscle by means of ultrasonic measurement. Int Z angew Physiol Arbeitsphysiol 26: 26-32*

**(J)**

*Jehenson P, Leroy-Willig A, de Kerviler E, Duboc D, Syrota A (1993) MR imaging as a potential diagnostic test for metabolic myopathies: importance of variations in the T2 of muscle with exercise. AJR 161(2):347-351*

*Jehenson P, de Kerviler E, Leroy-Willig A, Duboc D, Eymard B, Syrota A (1991) Comparison between exercise-induced modifications in various muscle diseases studied by MRI and <sup>31</sup>P-Spectroscopy (abstr.). In: Book of abstracts: Society of Magnetic Resonance in Medicine. Berkeley, California, S.956*

*Jenner G, Foley JM, Cooper TG, Potchen RJ, Meyer RA (1994) Changes in magnetic resonance images of muscle depend on exercise intensity and duration, not work. J Appl Physiol 76: 2119-2224*

*Johnson MA, Polgar J, Weightman D, Appleton D (1973) Data on distribution of fibre types in thirty-six human muscles - an autopsy study. Journal of Neurological Sciences 18: 111-129*

*Jolesz FA, Schwartz LH, Sreter E et al (1986) Proton NMR of fast and slow twitch muscles and the effects of stimulation. [Abstract] Proc Soc Magn Reson Med 2: 444-445*

*Jones DA, Round JM, Edwards RHT, Grindwood S, Tofts P (1983) Size and composition of the calf and quadriceps muscles in Duchenne muscular dystrophy. J Neurol Sci 17: 307-322*

**(K)**

*Kaiser WA, Schalke BCG (1989) Kernspintomographie bei generalisierten Skelettmuskelerkrankungen. Röntgenpraxis 42(10):338-345*

*Kalkbrenner H (1938) Röntgenmyographie. Fortschr Röntgenstr 58:469-471.*

*Kaufmann LD, Gruber BL, Gerstmann DP, Kaell AT (1987) Preliminary observations on the role of magnetic resonance imaging for polymyositis and dermatomyositis. Ann Rheum Dis 46:569-572*

*Kiefer B, Grässner J, Hausmann R (1994) Image acquisition in a second with half Fourier acquired single shot turbo spin echo. Magn Reson Imag 4:86*

*Kiers L (1995) Diabetic muscle infarction: magnetic resonance imaging (MRI) avoids the need for biopsy. Muscle & Nerve 18: 129-130*

*King LE, Olson NJ, Puett D, Vital TL, Schulman M, Park JH (1993) Quantitative evaluation of muscle weakness in scleroderma patients using magnetic resonance imaging and spectroscopy. Arch Dermatol 129:246-247*

*Kiricuta IC, Simplaceanu V (1975). Tissue water content and nuclear magnetic resonance in normal and tumor tissues. Cancer Res 35:1164-1167*

*Koenig SH, Brown III RD, Adams D et al. (1984) Magnetic field dependence of  $1/T_1$  of protons in tissue. Invest Radiol 19:76-81*

*Koenig SH (1995) Classes of hydration sites at protein-water interfaces: the source of contrast in magnetic resonance imaging. Biophys J 69: 593-603*

*Komu M, Alanen A, Mänttinen H, Kormanen M (1989) Method dependence of Proton spin-lattice relaxation analysis in biological tissues. Acta Radiol 30: 97-100*

*Kransdorf MJ, Jelinek JS, Moser RP, Utz JA, Brower AC, Hudson TM, Berry BH (1989) Soft tissue masses: diagnosis using MR imaging. AJR :153:541-7*

*Kuno S, Katsuta S, Inouye T, Anno I, Matsumoto K, Akisada M (1988) Relationship between MR Relaxation time and muscle fiber composition. Radiology 169:567-568*

*Kuno S, Katsuta S, Akisada M, Anno I, Matsumoto K (1990)* Effect of strength training on the relationship between magnetic resonance relaxation times and muscle fibre composition. *European Journal of Applied Physiology* 61: 33-36

**(L)**

*Lamminen AE (1990)* Magnetic resonance imaging of primary skeletal muscle diseases: patterns of distribution and severity of involvement. *Br J Radiol* 63:946-950

*Lamminen A, Jääskeläinen J, Rapola J, Suramo I (1988)* High-frequency ultrasonography of skeletal muscle in children with neuromuscular disease. *Journal of Ultrasound in Medicine* 7:505-509.

*Lamminen AE, Tanttu JI, Sepponen RE, Pihko H, Korhola OA (1993)* T1p dispersion imaging of diseased muscle tissue. *Br J Radiol* 1993 66:783-787

*Lamminen AE, Tanttu JI, Sepponen RE et al. (1990)* Magnetic resonance of diseased skeletal muscle: combined T1 measurement and chemical shift imaging. *Br J Radiol* 63: 591-596

*Lauterbur PC (1973)* Image transformation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 242: 190-191

*Layer G, Reiser M, Zierz ST, Nägele M, Kaiser WA (1992)* Methodenvergleich der bildgebenden Verfahren bei neuromuskulären Erkrankungen. In: Pongratz D, Reimers CD, Schmidt-Achert M (Hrsg.), *Aktuelle Myologie*, S.213-219. Urban & Schwarzenberg, Wien-Baltimore

*Le Rumeur E, de Certaines J, Toulouse P, Rochcongar P (1987)* Water phases in rat striated muscles as determined by T2 proton NMR relaxation times. *Magn Reson Imag* 5: 267-272

*Lee BCP, Zimmermann RD, Mannig JJ et al. (1985)* MR imaging of syringomyelia and hydromyelia. *AJR* 144: 1149

*Liu GC, Jong YJ, Chiang CH, Jaw TS (1993)* Duchenne muscular dystrophy: MR grading system with functional correlation. *Radiology* 186(2):475-480

*Lundvall J, Mellander S, Westling H, White T (1972)* Fluid transfer between blood and tissues during exercise. *Acta Physiol Scand* 85: 258-269

**(M)**

*Mardini IA, McCarter RJM, Fullerton GD (1986)* NMR relaxation times of skeletal muscle, dependence on fiber type and diet. *Magn Reson Imag* 4: 393-398

*Matsumura K, Imaharu N, Nobuo F, Hiroo I, Yukio T, Yoshiro A (1988)* Proton spin lattice relaxation of Duchenne muscle by magnetic resonance imaging. *Muscle & Nerve* 11: 97-102

*Misra LK, Ponnada AN (1989)* In vivo T1 characterization of genetically induced muscle atrophy. *Magn Reson Imag* 7: 277-282

*Morvan D, Vilgrain V, Arrive L, Nahum H (1992)* Correlation of MR changes with Doppler US measurements of blood flow in exercising normal muscle. *Magn Reson Imag* 2: 645-652

*Murphy WA, Totty WG, Carroll JE (1985)* MRI of normal and pathological skeletal muscle. *AJR* 146: 565-574

**(N)**

*Niitsu M, Campeau NG, Holsinger-Bampton AE, Riederer SJ, Ehman RL (1992)* Tracking the motion of skeletal muscle with tagged rapid gradient-echo magnetization - prepared MR imaging. *Magn Reson Imag* 2:155-163

*Norman D, Mills CM, Brant-Zawadzki M et al. (1983)* Magnetic resonance imaging of the spinal cord and canal: Potentials and limitations. *AJR* 141:1147

*Nurenberg P, Giddings C, Stray-Gundersen J, Fleckenstein JL, Gonyea WJ, Peshock RM (1992)* MR imaging-guided muscle biopsy for correlation of increased signal intensity with ultrastructural change and delayed-onset muscle soreness after exercise. *Radiology* 184:865-869

**(O)**

*O'Doherty DS, Schellinger D, Raptopoluc V. (1977)* Computed tomographic patterns of pseudohypertrophic muscular dystrophy: Preliminary results. *J Comput Ass Tomogr* 1:482-486

**(P)**

*Padykula HA, Herman E (1955)* The specificity of the histochemical method for adenosine triphosphatase. *J Histochem Cytochem* 3:170-195

*Parkkola R, Alanen A, Kalimo H, Lillsunde I, Komu M, Kormanio M (1993) MR relaxation times and fiber type predominance of the psoas and multifidus muscle. Acta Radiologica 34: 16-19.*

*Partridge TA, Morgan JE, Coulton GR, Hoffmann EP, Kunkel LM (1989) Conversion of MDX myofibers from dystrophin negative to dystrophin positive by injection of normal myoblasts. Nature 337: 176-179*

*Pávölgyi R, Péntek Z, Csanaky A (1977) Xeroradiographie in der Diagnostik von Extremitätenweichteilen. Fortschr Röntgenstr 127: 54-58*

*Petasnick JP, Turner DA, Charters RJ, et al. (1986) Soft tissue masses of the locomotor system: Comparison of MR imaging with CT . Radiology 160:125*

*Phoenix J, Dibendu B, Roberts N, Helliwell TR, Edwards RHT (1996) Objective quantification of muscle and fat in human dystrophic muscle by magnetic resonance image analysis. Muscle & Nerve 19: 302-310*

*Pitt AM, Fleckenstein JL, Greenlee RG Burns DK, Bryan WW, Haller R (1993) MRI-guided biopsy in inflammatory myopathy: initial results. Magn Reson Imag 11:1093-1099*

*Ploutz-Snyder LL, Nyren S, Cooper TG, Potchen EJ, Meyer RA (1997) Different effects of exercise and edema on T2 Relaxation in skeletal muscle. Magn Reson Med 37:676-682*

*Polak JF, Jolesz FA, Adams DF (1988) NMR of skeletal muscle differences in relaxation parameters related to extracellular/intracellular fluid spaces. Investigative Radiology 23:107-112*

*Pomeranz SJ, Heidt RS (1993) MR imaging in the prognostication of hamstring injury. Radiology 189: 897-900*

*Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 256. Auflage, de Gruyter 1990, S.1196*

*Purcell EM, Torrey RC, Pound RV (1946) Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. Phys Rev 69: 37-38*

**(R)**

*Reimers CD, Fischer P, Pongratz DE (1997) Histopathological basis of muscle imaging. In: Fleckenstein JF (ed.) Muscle Imaging in Health and Disease, 1<sup>st</sup> edn. Springer, Berlin-Heidelberg-New York*

*Reimers CD, Fleckenstein JL, Witt TN et al. (1993) Muscular ultrasound in idiopathic inflammatory myopathies of the adults. J Neurol Sci 116:82-92*

*Reimers CD, Schedel H, Fleckenstein JL et al. (1994) Magnetic resonance imaging of skeletal muscle in idiopathic inflammatory myopathy of adults. J Neurol Sci 241:306-314*

*Reimers K, Reimers CD, Wagner S et al. (1993) Skeletal muscle sonography: a correlative study between echointensities and morphology. Journal of Ultrasound in Medicine 12:73-77*

*Reiser M, Semmler W (1997) Magnetresonanztomographie, 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York*

*Rodiek SO, Küther G (1985) Technik der computertomographischen Skelettmuskeluntersuchungen bei neuromuskulären Erkrankungen. Fortschr Röntgenstr 143:24-28*

*v Rohden L, Fischer D, Gonschorek AS, Feistner H. (1996) Stellenwert der Myosonographie bei der Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen. Ein Vergleich zur quantitativen EMG- und MRT-Diagnostik. Aktuelle Neurologie 23:54*

**(S)**

*Schedel H, Reimers CD, Naegele M et al. (1992) Imaging techniques in myotonic dystrophy. A comparative study of ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. Eur J Radiol 15:230-238*

*Schick F, Eismann B, Jung WI, Bongers H, Bunse M, Lutz O (1993) Comparison of localized proton NMR signals of skeletal muscle and fat tissue in vivo: Two lipid compartments in muscle tissue. Magn Reson Med 28: 158-167*

*Schmitt WGH, Schneider W (1985) Relaxationszeiten des Muskelgewebes nach experimentellen Noxen. Fortschr. Röntgenstr 143(3): 355-358*

*Scholz TD, Fleagle SR, Parrish FC, Breon T, Skorton DJ (1990) Effect of tissue fat content on nuclear magnetic resonance relaxation times of cardiac and skeletal muscle. Magnetic Resonance Imaging 8:605-611*

*Scholz TD, Fleagle SR, Burns TL, Skorton DJ (1989) Tissue determinants of nuclear magnetic resonance relaxation times. Effect of water and collagen in muscle and tendon. Investigative Radiology 24:893-898*

- Schreiber A, Smith W, Ionasescu V et al. (1987) Magnetic resonance imaging of children with Duchenne muscular dystrophy. Pediatr Radiol 17: 495-497*
- Schweitzer ME, Fort JG (1995) MR findings, utility and cost-effectiveness of MR imaging as a biopsy guide. AJR 165:1469-1471*
- Shaba D, Gerrad G, Rossi D (1987) Magnetic resonance imaging examination of denervated muscle. Comput Radiol 11:9-13*
- Shellock FG, Kanal E (eds) (1996) Magnetic Resonance: Bioeffects, Safety, and Patient Management, 2<sup>nd</sup> Edition, Lippincott and Raven, Philadelphia*
- Shellock FG, Fukunaga T, Day K, Mink JH, Edgerton VR (1991) Serial MRI and Cybex testing evaluations of exertional muscle injury: concentric versus eccentric actions. Sci Sports Med 23:110*
- Shellock FG, Tyson LL, Fleckenstein JL (1997) Diagnostic imaging of skeletal muscle exercise physiology and pathophysiology. In: Fleckstein JL (ed) Muscle imaging in health and disease, 1<sup>st</sup> edn., Springer, Berlin-Heidelberg-New York, S. 114*
- Shellock FG, Fukunaga T, Mink JH, Edgerton VR (1991) Exertional muscle injury: evaluation of concentric versus eccentric actions with serial MR imaging. Radiology 179: 659-664*
- Shintani S, Shiigai T (1993) Repeat MRI in acute rhabdomyolysis: correlation with clinicopathological findings. J Comput Assist Radiol 17(5): 786-791*
- Sisson HA (1974) Anatomy of the motor unit. In: Walton JN (ed.) Disorders of the voluntary muscle. 3<sup>rd</sup> edn., Churchill-Livingston, Edinburgh, p.1-19*
- Sjögaard G, Saltin B (1982) Extra- and intracellular water spaces in muscles of man at rest and with dynamic exercise. Am J Physiol 12: 271-280*
- Sundaram M, McGuire MH, Herboid DR (1988) Magnetic resonance imaging of soft tissue masses: An evaluation of fifty-three histologically proven tumors. Magn Reson Imag 6:237*
- Swash M, Schwartz MS (1988) Neuromuscular diseases. A practical approach to diagnosis and management. 2<sup>nd</sup> edn., Springer, London.*

*Terenghi G, Bunker CB, Yu-Fei L, Springall DR, Cowen T, Dowd PM, Polak JM (1991)* Image analysis quantification of peptide-immunoreactive nerves in the skin of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Journal of Pathology* 164:245-252

*Totty, WA, Murphy WA, Lee JK (1986)* Soft tissue tumors: MR imaging.

*Radiology* 160:135-41

**(V)**

*vd Vliet AM, Thijssen HOM, Joosten E, Merx JL (1988)* CT in neuromuscular disorders: a comparison of CT and histology. *Neuroradiology* 30:421-425

*Vinitzki S, Pearson MG, Karlik SJ et al. (1986)* Differentiation of parenchymal lung disorders with in vitro proton nuclear magnetic resonance. *Magn Reson Med* 3: 120-125

**(W)**

*Wade AJ, Marbut MM, Round JM (1990)* Muscle fibre type and aetiology of obesity. *Lancet* 335:805-808

*Wallgren-Pettersson C, Kivisaari L, Jaskelainen J, Lamminen A, Holmberg C (1990)* Ultrasonography, CT and MRI of muscles in congenital nemaline myopathy.

*Pediatr Neurol* 6(1) 20-28

*Walton J (1991)* A simple classification of neuromuscular diseases. *Neuro Muscular Diseases News Bulletin*, March: 9-10

*Wehrli FW, Perkins TG, Shimakawa (1987)* Chemical-shift induced amplitude modulations in images obtained with gradient refocusing. *Magn Reson Imag* 5:157-158

*Weidmann ER, Charles HC, Negor-Vilar R, Sullivan MJ, McFall JR (1991)* Muscle activity localization with <sup>31</sup>P spectroscopy and calculated T2-weighted <sup>1</sup>H images. *Invest Radiol* 26: 309-316

*Wheater PR, Burkitt HG, Daniels VG (1987)* *Funktionelle Histologie*, 2. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore

*Wicke K, Felber S, Haid Ch, Koller A, Aichner F (1990)* MRT-Nachweis von Muskelveränderungen nach körperlicher Belastung. *Biomed Tech Supp* 15:199

*Willan PLT, Mahon M, Golland JA (1990)* Morphological variations of the human vastus lateralis muscle. *J. Anat.* 168:235-239

*World Federation of Neurology Research Committee (WFNRC) (1988)* Research Group on neuromuscular diseases. *J Neurol Sci* 86:333-360

**(Y)**

*Young A, Hughes I, Russell P, Parker MJ (1979) Measurement of quadriceps muscle wasting. Ann Rheum Dis 38:571*

*Yoshioka H, Iati Y (1996) Magnetic resonance imaging of isolated skeletal muscles: osmotic influence. Investigative Radiology 31(6) 359-263*

*Yoshioka H, Anno I, Niitsu M, Takahashi H, Matsumoto K, Itai Y (1994) MRI of muscle strain injuries. J Comp Assist Tomogr 18: 454-460*

*Yuh WTC, Schreiber AE, Montgomery WJ, Ehara S (1988) Magnetic resonance imaging of pyomyositis. Skeletal Radiol 17:190-193*

**(Z)**

*Zhu XP, Zhao PS, Isherwood I (1992) Magnetic transfer contrast (MTC) imaging of skeletal muscle at 0,26 tesla - changes in signal intensity following exercise. Br J Radiol 65:39-43*

## **8. Danksagung**

Für die Überlassung des Promotionsthemas und die gute Betreuung möchte ich mich bei Herrn Dr. med. M. Beese (Radiologische Klinik) und Herrn Dr. med. G. Winkler (Neurologische Klinik) nachdrücklich bedanken.

Herrn Bregenzer vom Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin danke ich für die kritische Durchsicht der statistischen Auswertung.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Appelt vom Histologie-Labor sowie Frau Bentfeld (Neurologischen Klinik) für ihre Unterstützung.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich von Beginn meines Studiums an unterstützt haben.

## 9. Lebenslauf

<b>Name:</b>	Thomas Kröncke	
<b>Geburtstag/-ort:</b>	19.04.1970	in Bremervörde
<b>Schulbildung:</b>	1976-1980	Grundschule Bremervörde-Engoe
	1980-1982	Orientierungsstufe Bremervörde
	1982-1989	Gymnasium Bremervörde
<b>Zivildienst:</b>	1989-1990	Rettungsdienst, DRK Bremervörde
<b>Studium:</b>	1990-1992	Philosophie, Universität Hamburg
	1990-1997	Humanmedizin, Universität Hamburg
<b>Examina:</b>	März 1993	Ärztliche Vorprüfung
	März 1994	I. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	Sept. 1996	II. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	Nov. 1997	III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	<u>United States Medical Licensing Examination (USMLE)</u>	
	August 1995	Step I , basic biomedical science,
	April 1996	Step II , clinical science
<b>Praktisches Jahr:</b>	09/96- 12/96	Steven E. Ross Radiology Learning Center and Department of Radiology, University of California, San Francisco
	12/96-02/97	Abteilung für Röntgendiagnostik, Universitätskrankenhaus Hamburg- Eppendorf
	02/97-04/97	Chirurgische Klinik II, Marienkrankenhaus Hamburg
	04/97-06/97	Trauma Unit, Department of Surgery, Groote Schuur Hospital, UCT, Kapstadt.
	06/97-09/97	Innere Klinik II, Marienkrankenhaus Hamburg
<b>Berufstätigkeit:</b>	01.01.1998	Arzt im Praktikum, Universitätsklinikum Charité´, Humboldt-Universität zu Berlin

## **10. Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.