

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

**Etablierung eines kontrastmittelgestützten Ultraschallverfahrens  
zur Beurteilung der Skelettmuskelperfusion  
am Beispiel des M. biceps brachii des Menschen**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Andrea Döring  
aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. S. Schreiber  
2. Priv.-Doz. Dr. T. Fischer  
3. Priv.-Doz. Dr. U. Walter

Datum der Promotion: 30. Januar 2009

Wir lassen nie vom Suchen ab,  
und doch, am Ende allen unseren Suchens,  
sind wir am Ausgangspunkt zurück  
und werden diesen Ort zum ersten Mal erfassen.  
T.S.Eliot

## **In Dankbarkeit**

Kurt Höfeld    Achim Kreutzer    Ruth Gall-Müller

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>- 8 -</b>
<b>1.1 SKELETTMUSKULATUR</b>	<b>- 9 -</b>
<b>1.2 ERKRANKUNGEN DER SKELETTMUSKULATUR</b>	<b>- 11 -</b>
1.2.1 MYOTONE DYSTROPHIEN	- 12 -
1.2.2 MITOCHONDRIOMYOPATHIEN	- 13 -
1.2.3 MYOSITIDEN	- 14 -
1.2.3.1 Einschlusskörpermyositis	- 15 -
1.2.3.2 Polymyositis und Dermatomyositis	- 16 -
<b>2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT</b>	<b>- 19 -</b>
<b>3 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>- 20 -</b>
<b>3.1 UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIV</b>	<b>- 20 -</b>
<b>3.2 M. BICEPS BRACHII</b>	<b>- 20 -</b>
<b>3.3 SKELETTMUSKELPERFUSION</b>	<b>- 22 -</b>
3.3.1 HÄMODYNAMISCHE GRUNDLAGEN	- 23 -
3.3.2 NEUROLOGISCHE GRUNDLAGEN	- 27 -
3.3.3 ANATOMISCHE GRUNDLAGEN	- 27 -
3.3.4 PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN	- 28 -
3.3.4.1 Regionale Blutflussverteilung	- 31 -
3.3.4.2 Metabolische Hyperämie	- 32 -
3.3.4.3 Reaktive Hyperämie	- 33 -
<b>3.4 KONTRASTMITTELGESTÜTZTER ULTRASCHALL</b>	<b>- 34 -</b>
3.4.1 SONOGRAPHIE	- 34 -
3.4.1.1 Ultraschall	- 35 -
3.4.1.2 Entstehung von Ultraschallwellen	- 36 -
3.4.1.3 Impuls-Echo-Prinzip	- 36 -
3.4.1.4 Schallabschwächung	- 37 -
3.4.1.5 A-Mode und B-Mode	- 37 -
3.4.1.6 Schallkopftypen	- 38 -
3.4.1.7 Nebenwirkungen	- 38 -
3.4.2 ULTRASCHALLKONTRASTMITTEL	- 39 -
3.4.3 SONOVUE®	- 41 -
3.4.4 LINEARE UND NICHT-LINEARE RÜCKSTREUEIGENSCHAFT	- 42 -
3.4.5 PERFUSIONSMESSUNGEN	- 44 -
<b>3.5 UNTERSUCHUNGSMETHODE</b>	<b>- 47 -</b>
3.5.1 UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIV	- 47 -
3.5.2 ERFASSUNG ANAMNESTISCHER INFORMATIONEN	- 47 -
3.5.3 PATIENTEN- UND PROBANDENBEZOGENE DATEN	- 48 -
3.5.4 LEGEN EINES INTRAVENÖSEN ZUGANGES	- 48 -
3.5.5 DUPLEXSONOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNG DER HALSGEFÄßE	- 49 -
3.5.6 PERFUSIONSMESSUNGEN: UNTERSUCHUNGSABLAUF UND DOKUMENTATION	- 49 -
3.5.7 EVALUATION VON NEBENWIRKUNGEN	- 51 -

3.5.8	EVALUATION DES SCHMERZEMPFINDENS	- 51 -
3.5.9	AUSWERTUNG DER STUDIENBEZOGENEN DATEN	- 51 -
<b>3.6</b>	<b>MATHEMATISCHE UND STATISTISCHE AUSWERTUNG</b>	<b>- 51 -</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>- 53 -</b>
<b>4.1</b>	<b>DATENAUSWERTUNG</b>	<b>- 53 -</b>
4.1.1	UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIV	- 53 -
4.1.2	AUSWERTUNG ANAMNESTISCH GEWONNENER INFORMATIONEN	- 53 -
4.1.3	PROBANDEN- UND PATIENTENBEZOGENE DATEN	- 58 -
4.1.4	BESTIMMUNG DER MESSSEITE	- 59 -
4.1.5	DUPLEXSONOGRAPHISCHE DARSTELLUNG DER HALSGEFÄßE	- 60 -
4.1.6	DOKUMENTATION DES UNTERSUCHUNGSABLAUFES	- 61 -
4.1.7	NEBENWIRKUNGEN	- 64 -
4.1.8	SCHMERZEMPFINDEN	- 64 -
4.1.9	PERFUSIONSMESSUNGEN UND -AUSWERTUNG	- 64 -
4.1.10	PERFUSIONSPARAMETER	- 69 -
4.1.10.1	Perfusionsparameter während reaktiver Hyperämie	- 73 -
4.1.10.2	Perfusionsparameter unter Ruhebedingungen	- 79 -
<b>4.2</b>	<b>STATISTISCHE BETRACHTUNG AUSGEWÄHLTER PARAMETER</b>	<b>- 84 -</b>
4.2.1	BASISPARAMETER	- 84 -
4.2.2	PERFUSIONSPARAMETER	- 84 -
4.2.3	ALTERSKORRELATION	- 88 -
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>- 89 -</b>
<b>5.1</b>	<b>DARSTELLUNG UND MESSUNG VON SKELETTMUSKELPERFUSION</b>	<b>- 90 -</b>
5.1.1	HISTORISCHE UND ETABLIERTE VERFAHREN	- 90 -
5.1.1.1	Venöse Okklusionsplethysmographie	- 90 -
5.1.1.2	Magnetresonanzverfahren	- 91 -
5.1.1.3	Computertomographie	- 93 -
5.1.1.4	Positronenemissionstomographie	- 93 -
5.1.1.5	Nahinfrarot-Spektroskopie	- 94 -
5.1.1.6	Laser-Doppler-Flowmetry	- 95 -
5.1.1.7	Indikatorverdünnungsverfahren	- 96 -
5.1.1.8	Gewebe-Clearance-Methoden	- 96 -
5.1.2	KONTRASTMITTELGESTÜTZTER ULTRASCHALL	- 97 -
<b>5.2</b>	<b>METHODENKRITIK</b>	<b>- 103 -</b>
5.2.1	UNTERSUCHUNGSVERFAHREN	- 108 -
5.2.2	ULTRASCHALLKONTRASTMITTEL	- 109 -
5.2.3	SONOVUE®	- 110 -
5.2.4	UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIV	- 110 -
5.2.5	WAHL DES SKELETTMUSKELS UND DES MUSKELQUERSCHNITTS	- 111 -
5.2.6	AUSWERTUNG GEWONNENER DATEN	- 112 -
5.2.7	STATISTISCHE AUSWERTUNG	- 113 -
<b>5.3</b>	<b>KLINISCHE RELEVANZ UND AUSBLICK</b>	<b>- 114 -</b>

**6 ZUSAMMENFASSUNG** **- 117 -**

---

**7 ANHANG** **- 118 -**

---

**8 LITERATURVERZEICHNIS** **- 120 -**

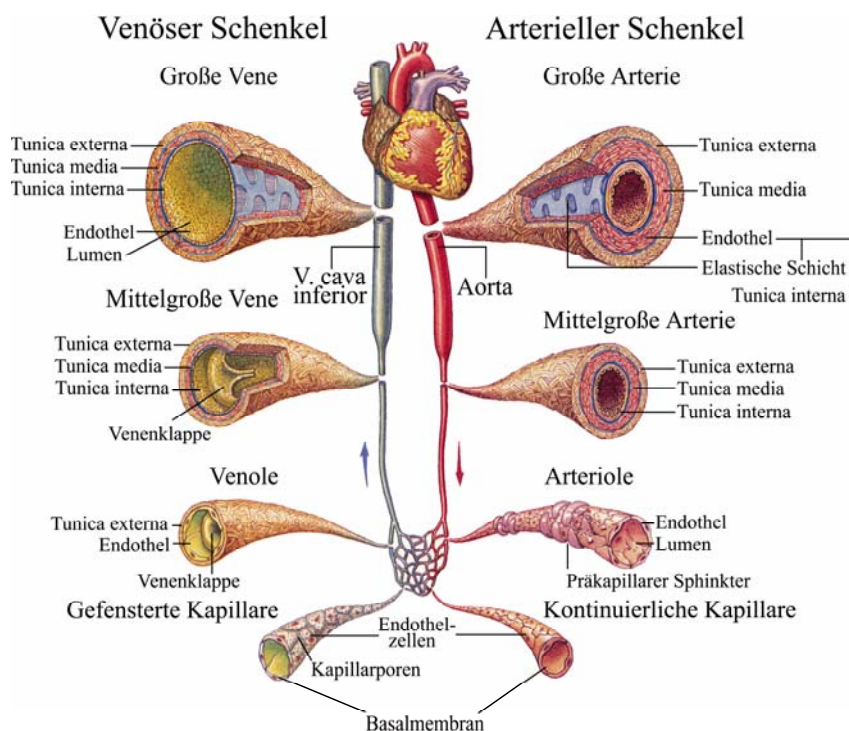
---

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie	MSA	Myositis Assoziierter Auto- antikörper
A-Mode	Amplituden-Mode	MSI	Maximaler Signalintensitäts- anstieg
ASL	Arterial Spin Labeling	n	Anzahl
BMI	Body-Mass-Index	N.	Nervus
BMRC	British Medical Research Council	NAS	Numerische Analogskala
B-Mode	Brightness-Mode	NIRS	Nahinfrarot Spektroskopie
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
CCTG	Cytosin-Cytosin-Thymin-Guanin	OE	Ohne Einheit
CT	Computertomographie	P	Parenchym
DM	Dermatomyositis	PM	Polymyositis
DNA	Desoxyribonukleinsäure	PROMM	Proximale Myotone Myopathie
EMG	Elektromyographie	PWI	Positronenemissions- tomographie
EKM	Einschlusskörpermyositis	R.	Ramus
GLW	Grundlinienwert	RFU	Relative Flusseinheit
h-EKM	Hereditäre EKM	RI	Relative Intensitätseinheit
HLA	Humanes Leukozytenantigen	RR	Riva Rocci
KFK	Kapillarfaserkontakte	sec	Sekunden
LDF	Laser Doppler Flowmetry	s-EKM	Sporadische EKM
M.	Musculus	SP	Startpunkt der Kontrastmittel- anflutung
MAC	Membrane Attack Complex	V.	Vene
MG	Muskelgesunde	Vv.	Venae
MHC	Major Histocompatibility Complex	ZMS	Zeitspanne zwischen Kontrast- mittelanflutung und maximalem Signalintensitätsanstieg
MI	Mechanischer Index		
min	Minute		
MK	Muskelerkrankte		
MMP	Mitochondriomyopathie		
MR	Magnetresonanz		
MRT	Magnetresonanztomographie		

# 1 Einleitung

Perfusion ist entscheidend für Gewebefunktion und Lebensfähigkeit [22, 167]. Sie ist verantwortlich für den Transport von Sauerstoff und Kohlendioxid, von Nährstoffen, Wasser, Elektrolyten, Hormonen und den Abtransport von Stoffwechselprodukten. Sie trägt zur Oxygenierung und Temperaturregulation des Organismus bei, unterstützt die Blutgerinnung und das Immunsystem durch Transport der hieran beteiligten Zellen und ist Teil der Fortpflanzung. In Abhängigkeit der metabolischen Aktivität des umgebenden Gewebes passt sich die Perfusion den aktuellen Anforderungen an und unterliegt dabei den größten und schnellsten Veränderungen des Körpers. Ermöglicht wird Perfusion durch die Pumpfunktion des Herzens. Der systemische Kreislauf stellt einen Zusammenschluss verschiedener Einzelkreisläufe dar, innerhalb dessen die einzelnen Organe im Sinne einer Parallelschaltung (Ausnahme: Portales System der Leber, Serienschaltung) durchblutet werden. Arterien und Venen sorgen für die Makrozirkulation, Arteriolen, Kapillaren und Venolen hingegen für die Mikrozirkulation des Körpers. Mit insgesamt 20.000–40.000 Kilometern Länge entsprechen alle menschlichen Blutgefäße aneinander gereiht dem Umfang der Erde [14]. *Abbildung 1* veranschaulicht den Weg des Blutes, welches über große, mittlere und kleine Arterien und Arteriolen zu den Kapillaren und somit direkt in das Parenchym eines Organs gelangt, um anschließend über Venolen und Venen wieder zurück zum Herzen geleitet zu werden.



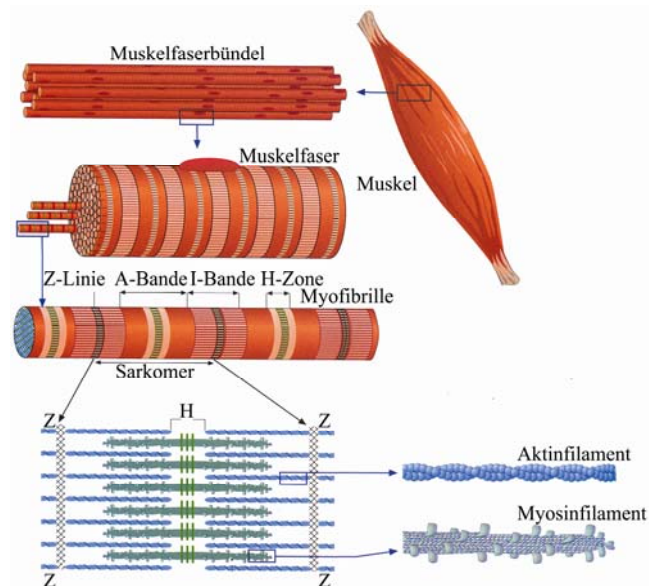
**Abbildung 1** Aufbau und Größenverhältnis arterieller und venöser Gefäße am Beispiel des systemischen Kreislaufs. Modifiziert nach Fox (Human Physiology, 2002) [57].



### 1.1 Skelettmuskulatur

Die Skelettmuskulatur beträgt beim Erwachsenen etwa 40–45 Prozent seines Körpergewichts und ist mit circa 90 Prozent der totalen Zellmasse das schwerste Organsystem des Menschen. Insgesamt bilden etwa 250 Millionen quergestreifte Muskelfasern die 434 verschiedenen Skelettmuskeln des Körpers, welche vielfältige Aufgaben übernehmen: Durch Aufrechterhaltung des Muskeltonus und Stabilisierung von Gelenken ermöglichen sie es, eine bestimmte Position beizubehalten. Sie sind verantwortlich für Bewegungen des Körpers, Kraftausübung und das Halten von Lasten. Durch Kontraktionen des Zwerchfells tragen sie wesentlich zur Atmung und durch Wärmeerzeugung zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur bei. Auch Kommunikation (Sprache, Schreiben, Gestik, Mimik) wäre ohne Skelettmuskulatur nicht denkbar [12, 13, 119, 123, 133, 174]. Die parallel im Skelettmuskel angeordneten Muskelfasern sind mit durchschnittlich ein bis zehn Zentimetern die längsten Muskelzellen des Körpers [136]. Ihr Durchmesser beträgt in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht und Trainingszustand etwa 30–80 Mikrometer bei Männern bzw. 20–70 Mikrometer bei Frauen [13, 123]. Jede Muskelfaser besitzt ein Synzytium aus 500–10.000 elongierten Zellkernen, welche sich in Längsrichtung orientiert direkt unterhalb des Sarkolemm befinden [13]. Bei kleineren Muskeln reichen Skelettmuskelzellen direkt vom Ansatz bis zum Ursprung, bei größeren hingegen erfolgt eine Hintereinanderschaltung mit Hilfe myomyaler Kontakte [13, 133]. Zwei Gruppen von Muskelfasern (Typ-I- und Typ-II-Fasern) werden innerhalb der Skelettmuskulatur unterschieden, die, je nach Funktion des Muskels, in unterschiedlichem Verhältnis zueinander vorkommen. Rote Typ-I-Fasern sind stärker kapillariert und enthalten mehr Myoglobin als weiße Typ-II-Fasern. Sie sind kleiner, kontrahieren langsamer, zeichnen sich jedoch durch mehr Ausdauer aus. Sie enthalten mehr Mitochondrien und Neutralfette und gewinnen Energie vorwiegend aerob durch oxidative Phosphorylierung. Besonders zahlreich kommen sie dort vor, wo Haltefunktionen erforderlich sind. Die etwas größeren Typ-II-Fasern hingegen kontrahieren schnell, kurz und kraftvoll, ermüden jedoch auch schneller. Energie gewinnen sie vorwiegend anaerob durch Glykolyse. Typ II-Fasern werden weiter unterteilt in IIA- (schnell-zuckende oxidative), IIB- (schnell-zuckende glykolytische) und IIC-Fasern (Intermediärfasern, Mischtyp zwischen Typ-I und Typ-II-Fasern) [13, 84, 136, 174]. In Abhängigkeit vom Trainingszustand und Fasertyp existieren pro Muskelfaser etwa 2.500–3.500 Myofibrillen, welche das Sarkoplasma fast vollständig ausfüllen [13, 136, 174]. Myofibrillen bestehen aus dicken Myosinfilamenten (15 nm dick, 1,6 µm lang, doppelbrechend) und dünnen Aktinfilamenten (8 nm dick, 1 µm lang, einfachbrechend), deren Enden sich überlappen [136]. Sowohl Aktin- als auch Myosinfilamente liegen in benachbarten Myofibrillen annähernd auf gleicher

Höhe und führen durch eine gleichmäßige Anordnung ihrer A- und I-Banden zu einer charakteristischen Querstreifung der Skelettmuskulatur [174]. *Abbildung 2* veranschaulicht den histologischen Aufbau eines Skelettmuskels.



**Abbildung 2** Histologischer Aufbau der Skelettmuskulatur. Modifiziert nach Junqueira, Carneiro et al. (Histologie, 2002) [79].

Jeder Muskel besitzt verschiedene Bindegewebshüllen. Die Muskelfaszie, eine spezielle Oberflächendifferenzierung des Epimysiums aus straffem Bindegewebe, umgibt den Muskel oder auch einzelne Muskelgruppen als äußerste Schicht und bildet im Bereich des Oberschenkels Fasziennetze. Ihr spezieller Aufbau ermöglicht der Faszie in begrenztem Umfang eine Anpassung an die Formänderungen des Muskels. Das Epimysium aus lockerem kollagenem Bindegewebe liegt dem Muskel oberflächlich direkt an und wird in vielen Muskeln von der Faszie durch eine Verschiebeschicht aus weniger straffem Bindegewebe getrennt. Vom Epimysium aus strahlen Bindegewebsblätter (Perimysii) in die Tiefe des Muskels ein, umgreifen einzelne Muskelfaserbündel (Sekundärbündel) und bilden die Fiederung des Muskels. Feinere Aufzweigungen des Perimysiums unterteilen die Sekundärbündel weiter in Primärbündel. Innerhalb eines Primärbündels werden die Muskelfasern von einer Bindegewebsschicht aus retikulären Fasern, dem Endomysium, umgeben [13].

### 1.2 Erkrankungen der Skelettmuskulatur

Erste Hinweise auf das Vorkommen von Skelettmuskelerkrankungen geben bildhafte Darstellungen aus den Jahren 2800–2500 und 1500 vor Christus [123]. Muskelerkrankungen bezeichnen eine große Vielfalt pathogenetisch und ätiologisch heterogener Krankheiten und gehören nach Einteilung der World Federation of Neurology den Neuromuskulären Erkrankungen an [143]. Diese insgesamt seltenen Erkrankungen können von einer leichten Beeinträchtigung einzelner Muskelgruppen bis hin zur kompletten Lähmung der Muskulatur reichen. Auch sind bei einem Teil der Krankheitsbilder weitere Organe (z.B. Herz, Lunge, Sinnesorgane) in den pathologischen Prozess involviert [139]. Obwohl die einzelnen Skelettmuskeln innerhalb des Körpers einen vergleichbaren anatomischen Aufbau aufweisen, reagieren sie gegenüber pathogenen endogenen oder exogenen Einflüssen unterschiedlich und bedingen auf diese Weise verschiedene Myopathiefornen [174]. Pathologische Bedingungen führen innerhalb der Skelettmuskulatur zu einer begrenzten Anzahl morphologischer Veränderungen, so z.B. können unterschiedliche Faktoren ein und dieselbe Veränderung hervorrufen. Auch kommen verschiedene Veränderungen als morphologisches Syndrom nebeneinander oder aber, seltener, krankheitsspezifische diagnostisch richtungsweisende Einzelbefunde bestimmter Muskelerkrankungen vor. Typische morphologische Veränderungen der Skelettmuskulatur bei Myopathien sind Kaliberveränderungen der Muskelfasern, Fasergruppierungen eines bestimmten Typs, atrophische oder hypertrophe Fasern, Vorherrschen eines Fasertyps, Kernanomalien, Degeneration, Nekrose, Regeneration, Z-Band-Strömen (Ausdehnung des Z-Bandes in die I- bzw. A-Bande hinein), Core- und Target-Fasern (diese Fasern enthalten Myofibrillendegenerationen, in welchen Mitochondrien, Glykogen und sarkoplasmatisches Retikulum vermindert sind bzw. fehlen), unterschiedliche Einschlüsse und Aggregate (z.B. Rimmed vacuoles), segmentale Myofibrillolyse, diverse Muskelfaserveränderungen, sarkoplasmatische Massen, Einschlusskörperchen (eine spezielle Vakuolenform), vermehrtes oder vermindertes Vorkommen bestimmter Proteine, Fette und entzündliche Infiltrate. Im Rahmen von Muskelerkrankungen kann es zu morphologischen Veränderungen an den Muskelkapillaren kommen; betroffen sind hierbei die Basalmembran, das Endothel und Perizyten [174]. Im Folgenden werden Skelettmuskelerkrankungen vorgestellt, die im Rahmen der Perfusionmessungen berücksichtigt wurden.

### 1.2.1 Myotone Dystrophien

Myotone Dystrophien sind Multisystemerkrankungen mit dominantem Erbgang [33, 56, 103, 131, 153]. Die am häufigsten vorkommenden Formen muskulärer Dystrophien im Erwachsenenalter sind die Myotone Dystrophie Typ I (Curschmann-Steinert-Erkrankung) und die Myotone Dystrophie Typ II (Proximale Myotone Myopathie, PROMM, Ricker-Syndrom). Pro Jahr werden in Deutschland etwa 200 Fälle von Proximaler Myotoner Myopathie diagnostiziert [153]. Beide Erkrankungen werden durch eine Mutation hervorgerufen. Bei der Myotonen Dystrophie Typ I ist ein Protein-Kinase-Gen (DMPK) auf Chromosom 19 (19q13.3) betroffen, bei der Myotonen Dystrophie Typ II das Intron 1 des Zink-Finger-Protein-9-Gens (ZNF9) auf dem langen Arm von Chromosom 3 (3q21). Bei letzterer kommt es zu einer sich wiederholenden Abfolge der vier Basen CCTG mit durchschnittlich 5.000 Kopien (75–11.000 Kopien), wobei die Länge der Tetranukleotidexpansion im Laufe des Lebens zunehmen kann [55, 82, 104, 139, 153]. Die genauen pathophysiologischen Vorgänge der Erkrankung sind nicht bekannt; es wird davon ausgegangen, dass die Ablagerung von CCTG-Material im Zellkern zu Funktionsstörungen und zu einer beeinträchtigten Proteinsynthese führt [82, 104, 139]. Sowohl die Myotone Dystrophie Typ I als auch II zeigen phänotypisch dasselbe Verteilungsmuster; Patienten mit einer Myotonen Dystrophie Typ II jedoch sind in der Regel milder und auch erst später betroffen als Patienten mit einer Myotonen Dystrophie Typ I [52, 55]. Im Gegensatz zur Proximalen Myotonen Myopathie ist bei der Curschmann-Steinert-Erkrankung auch eine kongenitale Erscheinungsform bekannt [56, 82, 153]. Die Proximale Myotone Myopathie wurde 1994 erstmals als eigenes Krankheitsbild beschrieben; ihre Prävalenz wird auf 5:100.000 geschätzt bei einer Geschlechterverteilung von 1:1 [55, 82, 139, 153, 174]. Die Erkrankung verläuft langsam und chronisch-progressiv, kann aber auch stabil sein. Die Lebensqualität ist nur gering eingeschränkt bei nahezu durchschnittlicher Lebenserwartung. Nicht selten jedoch kommt es im Krankheitsverlauf zu Schwierigkeiten beim Treppensteigen; eine ausgeprägte Gehbehinderung auf ebener Erde hingegen entwickeln nur wenige Patienten in einem sehr späten Stadium [55, 139, 143, 153]. Typisch für die Myotone Dystrophie Typ II sind proximale Muskelschwäche mit symmetrischer oder asymmetrischer Verteilung (Kopfheber, Becken- und insbesondere proximale Extremitätenmuskulatur), Muskelatrophie, Myotonie, Muskelschmerzen und Katarakt. Des Weiteren kann es zu Ptosis, Dysphagie und Schwerhörigkeit kommen [55, 56, 82, 103, 131, 139, 153, 174]. Einige Patienten weisen eine kardiale Mitbeteiligung (Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathie) auf, bei 20 Prozent der Patienten liegt ein Diabetes mellitus vor [56]. Der mentale Status ist nicht beeinträchtigt, dennoch sind bei einem Teil der Patienten in der Magnetresonanztomographie Marklagerveränderungen im Sinne einer Leukenzephalopathie und zerebrale Atrophie nachweis-

bar. Bei acht Prozent der Männer und bis zu zwei Prozent der Frauen liegt ein primärer Hypogonadismus vor [139, 153]. Manche Erkrankten entwickeln einen belastungsabhängigen, unregelmäßigen Tremor, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Haarausfall, ausgeprägtes Erschöpfungsgefühl, periphere Polyneuropathie, Hypertrophie der Waden oder eine generalisierte Hyperhidrose. Feinmotorik und Sensibilität bleiben erhalten [55]. Die Variabilität des Phänotyps ist sowohl individuell als auch innerhalb betroffener Familien sehr unterschiedlich. Eine Biopsie ist nur in Einzelfällen indiziert. Sie zeigt typischerweise sowohl myo- als auch neurogene Veränderungen, die jedoch nicht krankheitsspezifisch sind. Die endgültige Diagnose wird durch den molekulargenetischen Nachweis verlängerter CCTG-Repeats im ZNF9-Gen aus Leukozyten-DNA gestellt [103, 139].

### **1.2.2 Mitochondriomyopathien**

Mitochondriomyopathien (MMP) gehören zu den primären metabolischen Myopathien mit strukturellen, biochemischen oder genetischen Veränderungen der Mitochondrien und sind durch eine Störung des anaeroben oder aeroben Energiestoffwechsels charakterisiert. Sie werden genetisch in Störungen der maternalen (mtDNA) und nukleotiden (nDNA) Desoxyribonukleinsäure unterteilt [42, 123]. In den frühen 1960er Jahren wurde die erste mitochondriale Myopathie beschrieben, 1988 erstmals anhand einer Mutation der mtDNA nachgewiesen und noch heute kommen neue Formen der Erkrankung hinzu [42, 43, 123]. Ihre Prävalenz beträgt etwa 17:100.000, die jährliche Inzidenz circa 1:10.000 und es wird angenommen, dass etwa eine von 8.000 Personen Mutationen aufweist, welche die mitochondriale Funktion beeinträchtigen [139, 144]. Mitochondriomyopathien zeichnen sich durch eine sehr große molekulargenetische und biochemische Komplexizität aus, aufgrund derer eine einheitliche Klassifikation bisher nicht erreicht werden konnte [44, 123, 174]. Zwar liegt einigen Mitochondriomyopathien ein charakteristischer Symptomenkomplex zu Grunde, doch kann eine einzelne mitochondriale Mutation zu sehr verschiedenen Phänotypen führen und einem bestimmten Syndrom können verschiedene Mutationen zu Grunde liegen [174]. Ihr Vorkommen ist sporadisch oder familiär (maternal, X-chromosomal, autosomal). Bei Patienten mit mtDNA-Mutationen können mutierte und nicht mutierte mtDNA-Kopien nebeneinander in einer Zelle vorliegen (Heteroplasmie), wobei ein höherer Heteroplasmiegrad oft mit einem ausgeprägteren Krankheitsphänotyp einhergeht [139]. Mitochondriomyopathien sind Multisystemerkrankungen, bei denen seltener die muskuläre Symptomatik im Vordergrund steht sondern Symptome anderer Organe, wie z.B. des Zentralnervensystems, der Augen und des Herzens [123, 174]. Mitochondriale Erkrankungen beruhen auf einer verminderten intrazellulären Adenosintriphosphatsynthese oder -bereitstellung, die insbesondere Organe be-

einträchtig, die viel Energie benötigen. Bei Beteiligung des Zentralnervensystems kann es zu Epilepsie, Ataxie und mentaler Retardierung, bei Beteiligung der Muskulatur zu Myopathie, Muskelschmerzen, Belastungsintoleranz und Kardiomyopathie kommen. Des Weiteren können betroffen sein: Endokrine Organe (Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus, Diabetes mellitus), Sinnesorgane (N. opticus-Atrophie, Retinitis pigmentosa, Innenohrschwerhörigkeit), Erythropoese (Anämie), Nieren (Niereninsuffizienz, Fanconi-Syndrom) und Leber [139, 144]. Ein Anhaltspunkt, jedoch nicht beweisend für eine Mitochondriomyopathie, sind erhöhte Laktatwerte im Rahmen eines Laktat-Ischämietests [siehe *Abschnitt 5.2*]. Die endgültige Diagnose wird jedoch anhand des Mutationsnachweises gestellt [144]. Allerdings ist bei fehlendem Nachweis einer solchen Mutation eine Mitochondriomyopathie nicht auszuschließen, da genetisch viele und oft noch unbekannt Ursachen zu Grunde liegen.

### 1.2.3 Myositiden

Entzündliche Myopathien (Myositiden) sind Erkrankungen unklarer Ätiologie; sie können infektiions- oder immunogen bedingt sein. Polymyositis (PM), Dermatomyositis (DM) und Einschlusskörpermyositis (EKM) bilden die drei Hauptgruppen der immunogen bedingten idiopathischen Myositiden [29, 46, 76, 82]. Einige wenige Autoren führen Overlap-Syndrome, tumorssoziierte Myositiden, amyopathische Dermatomyositiden, Antisynthetase-Syndrome und andere Myositisformen als eigene Entitäten auf, welche im Allgemeinen den Bereichen Dermatomyositis, Polymyositis und Einschlusskörpermyositis hinzu gerechnet werden [102, 107, 170]. Die Erkrankungen treten sporadisch auf und sind nur selten familiär bedingt. Letztere lassen jedoch vermuten, dass genetische Faktoren an der Entwicklung beteiligt sein könnten. Gestützt wird diese Vermutung durch eine Assoziation mit verschiedenen HLA-Genen (z.B. DRB1\*0301-Allele für PM und EKM, HLA-DQA10501 für juvenile DM) [30, 95, 108, 116]. Die Inzidenz der idiopathischen Myositiden wird auf 2–8:1 Million pro Jahr geschätzt und steigt mit zunehmendem Alter an [2, 107, 147]. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (80 Prozent Frauen gegenüber 20 Prozent Männern) [102]. Die Inzidenz der einzelnen Erkrankungen hingegen ist nicht bekannt; ihre Schätzung erfolgt zumeist anhand der aus heutiger Sicht veralteten Kriterien von Bohan und Peter (1975), durch die es zu Fehldiagnosen und Fehleinschätzungen gekommen ist [21, 30]. Einheitliche und aktualisierte Klassifikationskriterien konnten trotz des Bedarfs und der Bemühungen verschiedener Autoren bisher nicht entwickelt werden [30, 46, 150]. Gemeinsames charakteristisches Merkmal der idiopathischen Myositiden sind proximale Muskelschwäche, Muskelatrophie und ein entzündliches Infiltrat im Muskelgewebe; nur bei der Einschlusskörpermyositis besteht bereits initial eine oft asymmetrische Mitbeteiligung auch

distaler Muskeln [30, 46, 76, 122, 123]. Jede der drei Erkrankungen kann isoliert auftreten als auch mit anderen Autoimmun- oder Bindegewebserkrankungen (insbesondere Arthralgien, Arthritis, Raynaud-Phänomen) einhergehen. Der Begriff „Overlap-Syndrom“ bezeichnet das Vorkommen gleicher klinischer Eigenschaften bei zwei unterschiedlichen Erkrankungen und kommt, trotz gegenteiliger Aussagen einiger Autoren, nur bei der Dermatomyositis vor [30]. Neben der Skelettmuskulatur können auch andere Organe (v.a. Herz und Lunge) in den Erkrankungsprozess involviert sein; dies betrifft am häufigsten die Dermatomyositis [46, 82, 122]. Bei starker Atrophie und Muskelschwäche können die Sehnenreflexe abgeschwächt oder auch aufgehoben sein. Zur Diagnose führt jeweils die Muskelschwäche in typischer Verteilung, zusammen mit einer nicht obligaten Erhöhung der Kreatinkinase im Serum, Veränderungen in der Elektromyographie und insbesondere die typischen histologischen Veränderungen in der Muskelbiopsie [2, 30, 39, 145, 156].

### 1.2.3.1 Einschlusskörpermyositis

Die Einschlusskörpermyositis (EKM) wurde 1967 erstmals beschrieben und vier Jahre später als eigene Entität anerkannt; zuvor galt sie als eine Form der Polymyositis [28, 114, 145]. Obwohl die Erkrankung den idiopathischen entzündlichen Myopathien zugeordnet wird, ist ihre Ätiologie unbekannt [76, 108]. Neben einer autoimmunvermittelten entzündlichen Reaktion auf ein unbekanntes Antigen wird ein degeneratives Geschehen als mögliche Ursache diskutiert [31, 95, 116]. Die Vermutung, die sporadische Einschlusskörpermyositis könne eine Slow-Virus-Infektion des Skelettmuskels sein, konnte nicht bestätigt werden. Jedoch gibt es Hinweise, dass chronisch-virale Infektionen an der Pathogenese beteiligt sein könnten (z.B. Cocksackie-, Cytomegalieviren) [31, 52, 95, 116]. Die Einschlusskörpermyositis gilt als die häufigste erworbene Muskelerkrankung des Menschen im Alter über 50 Jahren und kommt nur äußerst selten im Kindes- und Jugendalter vor [6, 28, 31, 53, 54, 99, 116, 145]. Sie tritt vor allem sporadisch (s-EKM) auf und nur vereinzelt hereditär (h-EKM). Männer erkranken zwei- bis drei Mal häufiger als Frauen [52, 82, 99, 121, 145]. Ihre Prävalenz wird auf 4–9:1 Million geschätzt [121, 145]. Bei der Einschlusskörpermyositis wird davon ausgegangen, dass sich klonal expandierte autoinvasive CD8 positive T-Zellen gegen ein unbekanntes muskelspezifisches Autoantigen richten; sie invadieren den Muskel und sind für die Entwicklung von Fasernekrosen verantwortlich [6, 29, 116, 145]. Ein Hinweis hierfür ist die Expressierung von MHC-I- und gelegentlich auch von MHC-II-Molekülen der Muskelfasern, welche in einem gesunden Muskel nicht vorkommen [8, 29, 30, 156]. Typisch ist ein chronisch langsam-progressiver Verlauf über Jahre mit Muskelschwäche und Muskelfaseratrophie. Von der Schwäche ist sowohl die proximale als auch distale

Muskulatur betroffen (insbesondere M. quadriceps femoris, Fingerflexoren, pharyngeale Muskulatur), oft in asymmetrischer Verteilung [9, 54, 108, 123, 145]. Die Atrophie umfasst häufig selektiv einzelne Muskeln [150]. Je nach Literaturangabe entwickeln 40–60 Prozent bzw. über 80 Prozent der Patienten im Laufe ihrer Erkrankung eine Dysphagie [2, 82, 108, 116, 145]. Unterschiedliche Angaben gibt es bezüglich eines möglichen Malignom-Risikos bei der Einschlusskörpermyositis [2, 21]. Bei 20–30 Prozent der Patienten besteht eine Assoziation mit Diabetes mellitus, bei einigen liegt eine periphere Neuropathie vor [2, 99]. Die Muskelbiopsie zeigt charakteristische Veränderungen: Rimmed vacuoles und innerhalb dieser eine typische – jedoch nicht spezifische – Akkumulation verschiedener Proteine (Beta-Amyloid, Tau, Ubiquitin, Prion) [31, 116]. Es kommt zur Invadierung und Zerstörung auch intakter, nicht-nekrotischer Muskelfasern. Häufig sind mitochondriale Veränderungen nachweisbar: Neben Ragged-Red-Fasern können ein Cytochrom-C-Oxidase-Mangel, möglicherweise auch multiple mitochondriale DNA-Deletionen vorliegen. Es gibt Gruppen atrophischer und regenerierender Fasern, angulierte Fasern und ausgeprägte Muskelfaser-Kalibervariationen. Eine Korrelation zwischen vorliegenden morphologischen Veränderungen und der Erkrankungsdauer besteht nicht [28]. Der natürliche Verlauf der Einschlusskörpermyositis zeigt eine Verschlechterung der Muskelkraft nach BMRC-Graden, je nach Literaturangabe, von circa 4–17 Prozent pro Jahr [53, 99, 132]. Bei etwa 70 Prozent kommt es im Verlauf der Erkrankung durch eine Schwäche der proximalen Extremitätenmuskulatur zu plötzlichen Stürzen [52]. Ein Drittel der Krankheitsverläufe bleibt stabil oder zeigt Verbesserungen über mindestens sechs Monate. Die Arbeitsfähigkeit bleibt in der Regel erhalten, nur drei Prozent entwickeln nach jahrelangem Krankheitsverlauf eine komplette Rollstuhlabhängigkeit. Ein später Erkrankungsbeginn ist in der Regel mit einer schnelleren Krankheitsprogression verknüpft [120].

### 1.2.3.2 Polymyositis und Dermatomyositis

Die Prävalenz der Polymyositis (PM) und Dermatomyositis (DM) wird in England auf circa 8:100.000, die Inzidenz innerhalb der Vereinigten Staaten von Amerika auf circa 5–10:1 Million pro Jahr geschätzt [82, 174]. Menschen mit schwarzer Hautfarbe erkranken doppelt so häufig wie Weiße und Frauen doppelt so häufig wie Männer [107]. Beide Erkrankungen treten sporadisch, nur äußerst selten familiär auf. Eine Dermatomyositis kann in jedem Lebensalter beginnen, im Kindesalter oft in Verbindung mit einer Vaskulopathie. Auch an Polymyositis können bereits Kinder erkranken, wenn auch nicht so häufig; meist entwickelt sich die Erkrankung erst nach dem zwanzigsten Lebensjahr [2, 30, 82, 174]. Eine Dermatomyositis ist eine humoral vermittelte Mikroangiopathie, welche insbesondere Haut und Muskeln betrifft [147]. Es wird ange-



nommen, dass die Aktivierung und Ablagerung von Immunkomplexen und C5b9-Komplement (Membrane-Attack-Complex, MAC) durch einen unbekanntes Antikörper ausgelöst wird, der sich gegen eine Gefäßkomponente innerhalb der Muskulatur richtet [2, 29, 98, 108, 174]. In Folge kommt es zu einer Thrombosierung von Gefäßen, Muskelischämie und Nekrose von Muskelfasern, einhergehend mit Vernichtung der Kapillaren und Muskelschwäche [82, 174]. Bei der Polymyositis richten sich, wie auch bei der Einschlusskörpermyositis angenommen, klonal expandierte autoinvasive CD8 positive T-Zellen gegen ein unbekanntes muskelspezifisches Autoantigen, invadieren den Muskel und führen zu Fasernekrosen. Auch hier exprimieren Muskelfasern MHC-I- und gelegentlich MHC-II-Moleküle [6, 29, 116, 145]. Typisch für beide Erkrankungen sind symmetrische, vorwiegend proximal betonte Paresen, die sich über Wochen und Monate entwickeln. Betroffen sind insbesondere Muskeln im Bereich des Beckens, des Schultergürtels, der Oberschenkel, der Oberarme und Nackenflexoren [2, 76, 174]. Nur selten kommt es zu einer Schwäche der distalen Muskulatur, der Atemmuskeln oder des Gesichts [122]. Bei 30–55 Prozent geht die Erkrankung mit einer Dysphagie einher [47, 82]. Myogelosen und belastungsunabhängige Myalgien kommen – insbesondere bei der Dermatomyositis – häufig vor. Obgleich hochgradige Paresen oft schon initial bestehen, kommt es erst in fortgeschrittenen Stadien zu sichtbaren Muskelatrophien. Im Verlauf der Erkrankung zeigen viele Patienten eine Generalisierungstendenz der Muskelschwäche und spät können sich auch Kontrakturen entwickeln [122, 174]. Klinisch unterscheidet sich die Dermatomyositis von der Polymyositis durch einen charakteristischen Hautausschlag, der bereits vor Beginn der Muskelschwäche in Erscheinung treten kann [82, 174]. Insbesondere an lichtexponierten Gebieten kommt es zu einem typischen heliotropfarbenen ödematösen Erythem (Lilac Disease) mit Prädilektion im Bereich der Augenlider, Wangen und vorderen Hals-Brustbereich (V-Zeichen). Weiterhin können betroffen sein die Haut über Knöcheln, Knien, Ellenbogen, Rücken und Schultern (Shawl-Sign). Über den Fingerknöcheln (Gottron-Zeichen) treten erythematöse und squamöse Papeln (Kollodiumflecke) auf. Am Nagelwall kommt es zu Teleangiektasen (Keinig-Zeichen), kleinen Blutungen und fokalen Hautatrophien. Im Verlauf der Erkrankung können De- und Hyperpigmentierungen auftreten, des Weiteren aufgeraute und aufgesprungene Hautpartien an Handflächen und Fingern (Mechanikerhände). Gelegentlich kommt es zu uni- oder bilateralen ödematösen Schwellungen der oberen Extremität und Ulzerationen. Im weiteren Verlauf können – insbesondere bei kindlicher und jugendlicher Dermatomyositis – subkutane Kalzifikationen mit Prädilektion über Knochenvorsprüngen auftreten [2, 30, 82, 122, 174]. Neben der Skelettmuskulatur sind bei der Dermatomyositis und Polymyositis das Herz (Herzrhythmusstörungen, Herzklappenfehler, pulmonale Hypertension) und die Lunge (interstitielle Lungenerkrankung, chronische Aspiration, Infektionen bei

immunsuppressiver Therapie) am häufigsten betroffen [82, 174]. Beide Erkrankungen können mit Bindegewebsstörungen assoziiert sein [30]. Besonders häufig besteht eine Assoziation zu Mischkollagenosen, Sklerodermie, Systemischem Lupus Erythematoses, Rheumatoider Arthritis und Sjögren-Syndrom [82, 174]. In Assoziation mit einer dieser Erkrankungen kann es bei der Polymyositis und Dermatomyositis ferner zu Arthralgien, Raynaud-Phänomen, Fieber, Gewichtsverlust und gastrointestinalen Beschwerden kommen [174]. Beide Erkrankungen gehen mit einem erhöhten Risiko einher, Malignome zu entwickeln (Polymyositis: 9–15 %, Dermatomyositis: 20–30 %) [2, 30, 75, 102, 122]. Bei 20 Prozent der Patienten kann jeweils ein spezifischer myositis-assoziiertes Autoantikörper (MSA) nachgewiesen werden, der gegen nukleäre oder zytoplasmatische Antigene gerichtet ist [30, 122]. Klinisch bedeutsam sind die Antisynthetasen, von denen die Histidyl-tRNA-Synthetase (Jo-1-Antikörper) als häufigste bei 50–70 Prozent der betroffenen Patienten mit einer interstitiellen Lungenerkrankung und Arthritis einhergeht [30, 123]. Als weitere charakteristische Antikörper zählen Anti-SRP-, PM-Scl-, U1-RNP-, Ku- und Anti-Mi-2-Antikörper; letztere sind immer mit einer Dermatomyositis assoziiert [82]. Das histologische Bild der Dermatomyositis zeigt typischerweise entzündliche Infiltrate aus B- und CD4 positiven Lymphozyten mit überwiegend perivaskulärer und perifaszikulärer Lokalisation, endotheliale Hyperplasie, Fibrin-Thromben und Kapillarobliterationen. Die gruppierte Phagozytose und Nekrose von Muskelfasern führt zu Mikroinfarkten und perifaszikulärer Atrophie [30, 150, 174]. Das histologische Bild der Polymyositis hingegen zeichnet sich durch entzündliche Infiltrate aus überwiegend CD8 positiven zytotoxischen T-Zellen und Makrophagen aus. Sie umgeben gesunde und nekrotische Muskelfasern, die MHC-Antigene der Klasse I exprimieren, dringen in die Muskelfasern ein und zerstören das Muskelgewebe [30, 123, 174]. Dermatomyositiden verlaufen in der Regel akut, Polymyositiden subakut und ungefähr ein Drittel zeigt einen chronisch-progressiven Verlauf [30]. Nach einem Krankheitsstillstand – spontan oder durch Therapie induziert –, kommt es bei circa 25 Prozent der Fälle erneut zu Exazerbationen nach den ersten zwei bis drei Krankheitsjahren. Innerhalb von 13 Jahren erleben 60 Prozent der Patienten einen Rückfall [82, 174]. Die Mortalität ist gegenüber der Normalbevölkerung um das Vierfache gesteigert [82, 142, 174]. Dies beruht sowohl auf der Erkrankung selbst als auch auf deren Behandlung [142].

## 2 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Studie war die Etablierung eines neuen diagnostischen Verfahrens zur ultraschallgestützten Darstellung von Skelettmuskelperfusion am Beispiel des M. biceps brachii. Hintergrund des Bestrebens war, muskelerkrankten Patienten künftig eine rasch verfügbare, nichtinvasive und kostengünstige Alternativ- und Zusatzdiagnostik gegenüber anderen Verfahren wie Muskelbiopsie und Molekulardiagnostik zu ermöglichen. Die Perfusion wurde sowohl während reaktiver Hyperämie als auch unter Ruhebedingungen bei muskelgesunden Kontrollen und Patienten mit unterschiedlichen Muskelerkrankungen (Proximale Myotone Myopathie, Mitochondriomyopathie, Einschlusskörpermyositis, Polymyositis, Dermatomyositis) mit Hilfe des kontrastmittelgestützten Ultraschallverfahrens unter Anwendung ausschließlich geringer Schallenergien gemessen.

Folgenden Fragestellungen wurde im Rahmen der Perfusionstudie nachgegangen:

1. Ist es möglich, die Mikroperfusion des M. biceps brachii mittels kontrastmittelgestütztem Ultraschall während reaktiver Hyperämie im Anschluss an eine 2,5-minütige Gewebeischämie und unter Ruhebedingungen bei muskelgesunden Probanden und genannten Patienten darzustellen?
2. Lassen sich anhand gewonnener Bilddaten Zeitintensitätskurven errechnen und ausgewählte Parameter wie der Grundlinienwert der Kontrastmittelkurve, der Startpunkt der Kontrastmittelanflutung, der maximale Signalintensitätsanstieg und die Zeitspanne zwischen Beginn der Kontrastmittelanflutung und maximalem Signalintensitätsanstieg ermitteln?
3. Unterscheiden sich die Perfusionsparameter muskelgesunder Probanden von denjenigen muskelerkrankter Patienten bzw. gibt es Unterschiede zwischen den oben genannten fünf Patientengruppen?
4. Gibt es signifikante Unterschiede zwischen Perfusionsparametern, welche während reaktiver Hyperämie und unter Ruhebedingungen bei Muskelgesunden und Muskelkranken gewonnen wurden?

## 3 Material und Methoden

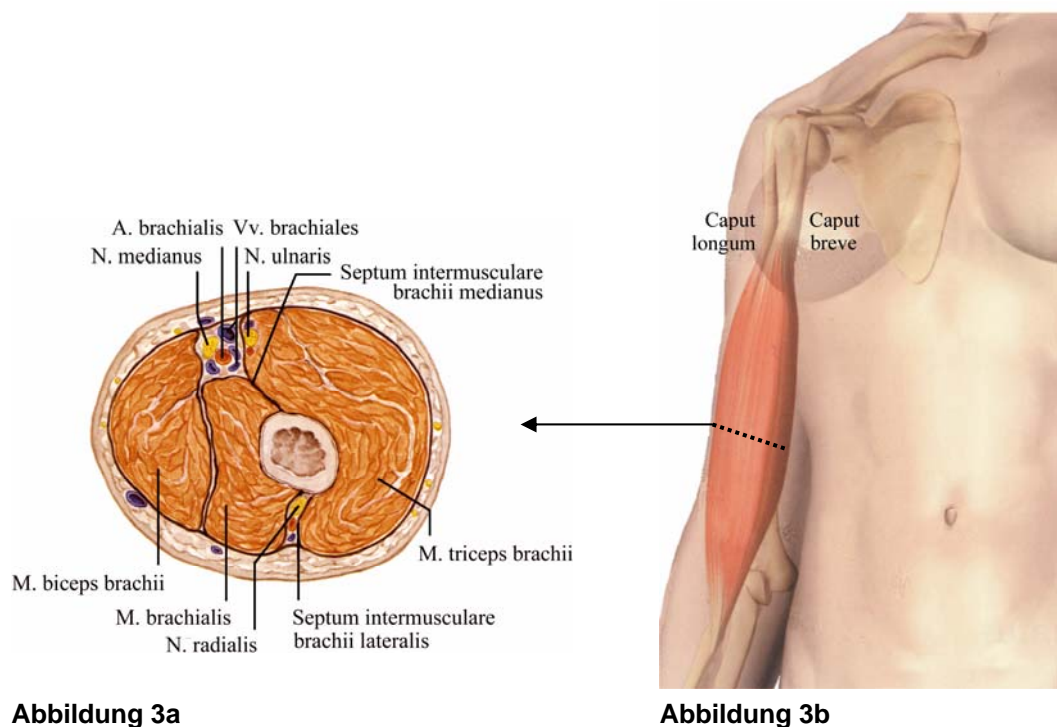
### 3.1 Untersuchungskollektiv

Nach Genehmigung der Perfusionsstudie durch die lokale Ethikkommission Berlin wurden im Zeitraum zwischen August 2005 und September 2006 insgesamt 46 Personen untersucht. Für Probanden und Patienten galten hierbei als Einschlusskriterien ein Mindestalter von 18 Jahren sowie die Abwesenheit von Ausschlusskriterien. Als Probanden wurden Individuen ausgewählt, bei denen eine Indikation zur Ultraschalluntersuchung der hirnersorgenden Arterien bestand, wie etwa eine diagnostische Abklärung einer Kopfschmerzsymptomatik oder eines Tinnitus. Patienten wurden eingeschlossen, wenn eine der folgenden gesicherten Diagnosen vorlag: Proximale Myotone Myopathie, Mitochondriomyopathie, Einschlusskörpermyositis, Polymyositis oder Dermatomyositis. Ambulante Patienten wurden nur untersucht, wenn eine ausreichende Mobilität zum selbständigen Erreichen des Studienortes gewährleistet war. Als Ausschlusskriterien zählten hämodynamisch relevante Stenosen der hirnersorgenden Arterien (Stenosen > 50%), das Vorliegen einer Strömungsumkehr innerhalb der Vertebralarterien, Kontraindikationen für die Gabe des Ultraschallkontrastmittels SonoVue® (siehe *Abschnitt 3.4.3*) und für die Kontrollgruppe zusätzlich das Vorliegen einer Muskelerkrankung.

### 3.2 M. biceps brachii

Proximale Myotone Myopathie, Einschlusskörper-, Poly- und Dermatomyositis gehen häufig mit Beschwerden der proximalen Extremitätenmuskulatur einher. Der M. biceps brachii ist Teil dieser Körperregion und somit exemplarisch für genannte Erkrankungen. Er liegt in einer für den Untersucher leicht erreichbaren Lokalisation und ist für die Durchführung von Perfusionsmessungen gut geeignet. Der M. biceps brachii ist ein zweiköpfiger Muskel [siehe *Abbildungen 3*]. Zusammen mit dem M. coracobrachialis, M. brachialis, M. triceps brachii und M. anconeus bildet er die Oberarmmuskulatur. Der lange Kopf des Muskels (Caput longum) entspringt größtenteils vom oberen hinteren Rand der Cavitas glenoidalis, zu einem geringeren Anteil vom Tuberculum supraglenoidale scapulae. Der kurze Kopf (Caput breve) hingegen nimmt seinen Ursprung vom Processus coracoideus scapulae. Der aus der Verschmelzung beider Köpfe gebildete Muskelbauch gleitet auf dem M. brachialis und entlässt in der Ellenbeuge zwei Sehnen, von denen eine radialwärts, die andere ulnarwärts zieht. Die radialwärts gerichtete Sehne setzt am hinteren Rand

der Tuberositas radii an, die ulnarwärts gerichtete als Aponeurosis m. bicipitis brachii an der Faszie der gesamten Unterarmfläche. Der M. biceps brachii überspannt sowohl das Schulter- als auch das Ellenbogengelenk und ist im Wesentlichen für folgende Bewegungen verantwortlich: Anteversion des Oberarms, Flexion und Supination des Unterarms. Innerviert wird er zumeist von dem N. musculocutaneus (C4-C6), seltener vom N. medianus (C7-C8). Sein arterielles Blut erhält der Muskel hauptsächlich über die A. brachialis aber auch von der A. coracobrachialis, welche den oberen kurzen Kopf des M. biceps brachii versorgt. Der R. brachialis, welcher der gleichnamigen Arterie entspringt, ist ausschließlich für die Versorgung dieses einen Muskels zuständig. Beide Arterien geben kleinere Gefäße ab (Rr. bicipitales), welche auf Höhe des mittleren Oberarmes ihre höchste Dichte erreichen [81]. Der venöse Abfluss erfolgt über Vv. brachiales [14, 81, 86].



**Abbildung 3a** Lokalisation des M. biceps brachii am Beispiel eines Oberarmquerschnittes. Modifiziert nach Benninghoff et Drenckhahn (Anatomie, 2002) [13].

**Abbildung 3b** Ansatz, Ursprung und Verlauf des M. biceps brachii. Modifiziert nach Valerius, Frank et al. (Das Muskelbuch, 2006) [154].

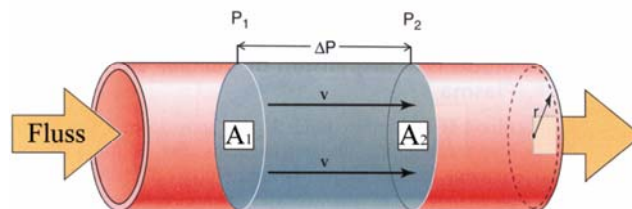
### 3.3 Skelettmuskelperfusion

Um seinen vielfältigen Aufgaben gerecht werden zu können, benötigt der Skelettmuskel eine flexible Blutzufuhr. Die Skelettmuskelperfusion weist im Vergleich zur Perfusion anderer Organe eine signifikant höhere dynamische Bandbreite auf [22, 97, 119]. So werden der Skelettmuskulatur unter Ruhebedingungen etwa 20 Prozent der kardialen Auswurffraktion zugeleitet; im Rahmen anstrengender muskulärer Kontraktionen hingegen passt sich das Herz-Kreislauf-System dem erhöhten Bedarf durch Steigerung der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens an. Auf diese Weise erhält der Skelettmuskel während gesamtkörperlicher dynamischer Tätigkeit bis zu 90 Prozent des Herzzeitvolumens [38, 119]. Der im ruhenden Muskel typischerweise sehr geringe Blutfluss steigt hierbei von wenigen  $\text{ml min}^{-1}$  pro  $100 \text{ g}^{-1}$  Gewebe während maximaler Kontraktionen in den am stärksten beanspruchten Muskeln um das 20–100-fache an. Einfluss auf die Perfusion nehmen hierbei eine Vielzahl von Faktoren, so z.B. die eingenommene Körperposition, die Art der Übung, das Ausmaß der Anstrengung, der Kontraktionstyp (dynamisch oder statisch), der individuelle Trainingszustand und die Antizipation der Übung vor Kontraktionsbeginn [3, 22, 37, 58]. Skelettmuskelperfusion lokal und direkt zu messen gestaltet sich schwierig. Der geringe Ruheblutfluss und der sekundenschnelle vielfache Perfusionsanstieg im Rahmen muskulärer Kontraktionen stellen besondere Anforderungen an ein Untersuchungsverfahren. Mit Hilfe der Venösen Okklusionsplethysmographie, des Magnetresonanzverfahrens, der Positronenmissionstomographie, der Nahinfrarotspektroskopie, der Laser-Doppler-Flowmetry, des Indikatorverdünnungsverfahrens und den Gewebeclearance-Methoden ist es möglich, Informationen über Skelettmuskelperfusion zu erhalten (siehe *Abschnitt 5.1.1*). Untersuchungen hierzu sind Gegenstand von Studien, sie wurden bisher nur in geringem Umfang und wenig systematisiert durchgeführt; Ruhe- oder belastungsabhängige Referenzwerte sind nicht bekannt. Hinzu kommt, dass genannte Verfahren Skelettmuskelperfusion gewöhnlich regional auf Ebene von Arterien und Venen messen und keinen Aufschluss über die Perfusion innerhalb des Parenchyms als der Lokalisation wichtiger Austauschprozesse zwischen Blut und Gewebe geben [106, 167, 168]. Es ist gut vorstellbar, dass Muskelerkrankungen aufgrund gestörter Muskelstoffwechselprozesse nicht nur strukturelle Veränderungen des Muskelgewebes bedingen sondern auch zu einer Veränderung der lokalen Durchblutung führen. Um dies zu prüfen bedarf es eines Verfahrens, mit dessen Hilfe Skelettmuskelperfusion nicht nur regional sondern auch innerhalb des Muskelparenchyms dargestellt werden kann. Einen vielversprechenden Ansatz bietet hier der Ultraschall unter Zuhilfenahme eines geeigneten Kontrastmittels. Dieser Ansatz wurde in der vorliegenden Studie aufgegriffen. Zum Einreichungszeitpunkt der vorliegenden Arbeit gibt es nur wenige Un-

tersuchungen mit Pilotcharakter hierzu. Die Autoren Weber, Krix et al. [91, 160-164] untersuchten die Skelettmuskelperfusion bei Gesunden und Muskelerkrankten mit Hilfe einer alternativen Ultraschall-Technik und veröffentlichten hierzu sechs Manuskripte (siehe *Abschnitt 5.1.2*); fünf von ihnen waren zu Beginn der Perfusionsmessungen (August 2005) noch nicht publiziert. Eine weitere publikatorisch aktive Arbeitsgruppe mit entsprechendem Schwerpunkt gibt es zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht.

### 3.3.1 Hämodynamische Grundlagen

Die Blutströmung unterliegt trotz der besonderen Bedingungen, die ihr zu eigen sind (Blutplasma, Blutzellen, elastische Gefäßwände), den Gesetzen der Hämodynamik, welche das Strömungsverhalten wässriger oder auch öligere Lösungen (Newton-Flüssigkeiten) innerhalb von Röhren beschreibt [130]. Unter Blutfluss wird die Flussmenge pro Zeiteinheit (min), unter Perfusion die Flussmenge innerhalb eines Gewebavolumens pro Zeiteinheit (ml/min x 100 g Gewebe) verstanden [26]. Der Blutfluss ( $Q$ ) durch ein vaskuläres System entsteht durch die Druckdifferenz ( $\Delta P = P_1 - P_2$ ) an beiden Enden eines Gefäßes; das Blut bewegt sich hierbei vom Ort des höheren zu dem Ort des niedrigeren hydrostatischen Drucks [siehe *Abbildung 4*].



**Abbildung 4** Der Blutfluss entsteht durch die Druckdifferenz  $\Delta P$  ( $P_1 - P_2$ ) an beiden Enden eines Gefäßes. Hierbei bewegt sich das Blut vom Ort des höheren ( $P_1$ ) zu dem Ort des niedrigeren ( $P_2$ ) hydrostatischen Drucks. Modifiziert nach Boron et Boulpaep (Medical Physiology, 2005) [18].

Dem Fluss wird ein Widerstand entgegengesetzt, der durch die Reibung innerhalb der Flüssigkeit entsteht und der zusammen mit der Druckdifferenz die Blutflussrate bestimmt. Der Widerstand ist abhängig vom Radius und der Länge eines Gefäßes und von der Blutviskosität. Exemplarisch wird dies anhand einer starren unverzweigten Röhre beschrieben. Hierbei verhält sich der Blutfluss direkt proportional zur Druckdifferenz aber umgekehrt proportional zum Reibungswiderstand ( $R$ ), der beim Durchfließen des Blutes durch ein Gefäß entsteht. Das Darcy'sche Strömungsgesetz steht in Analogie zum Ohmsch'en Gesetz. Mit seiner Hilfe kann der Fluss in Kanä-

len unterschiedlichster Geometrie – wie z.B. dem kapillaren Netzwerk – ermittelt werden [45, 70, 97]:

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

Q: Blutfluss,  $\Delta P$ : Druckdifferenz, R: Widerstand

Der Reibungswiderstand verhält sich hierbei direkt proportional zur Länge (l) des Gefäßes und zur Blutviskosität ( $\eta$ ), der vaskuläre Widerstand umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Gefäßradius (r):

$$R = \frac{\eta}{r^4}$$

R: Widerstand, l: Länge,  $\eta$ : Blutviskosität, r: Gefäßradius

Da sich die Gefäßlänge und die Blutviskosität unter physiologischen Bedingungen nicht signifikant verändern, wird der Gesamtwiderstand hauptsächlich vom Gefäßradius bestimmt. Sind die Röhren in Serie angeordnet, ergibt sich der Gesamtwiderstand aus der Summe aller Widerstände in den Einzelröhren ( $R_{\text{total}} = R_1 + R_2 + R_3 + R_n$ ). Bei paralleler Schaltung hingegen, wie z.B. in den Kapillaren, ist der totale Widerstand geringer als bei serieller Anordnung und derselbe Antriebsdruck produziert einen stärkeren Fluss ( $1/R_{\text{total}} = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3 + 1/R_n$ ) [19]. Das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz beschreibt den Zusammenhang zwischen Blutfluss, Widerstand und Viskosität einer Flüssigkeit in einer unverzweigten Röhre mit konstanter Länge unter Berücksichtigung der treibenden Kraft, welche die Flüssigkeit durch das Rohr befördert [19, 20, 37]:

$$Q = \frac{\pi r^4 \Delta P}{8\eta l}$$

Q: Blutfluss, r: Radius,  $\Delta P$ : Druckdifferenz,  $\eta$ : Blutviskosität, l: Länge

Sowohl das Darcy'sche Strömungsgesetz als auch das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz dienen dem Verständnis und der Veranschaulichung hämodynamischer Zusammenhänge. Beide setzen eine laminare Strömung mit gleichbleibender Viskosität (Newtonsche Flüssigkeit) innerhalb eines



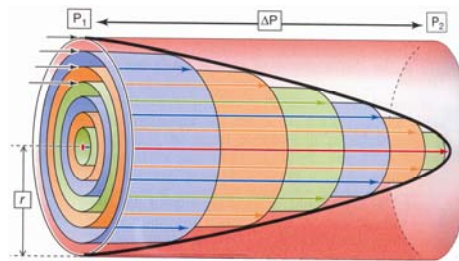
starren geraden Rohres konstanter Länge voraus. Ihre Anwendung auf den Blutfluss des Herz-Kreislauf-Systems ist nur begrenzt möglich [19]. Des Weiteren vernachlässigen beide Gesetze zwei weitere Formen mechanischer Energie, die ebenfalls den Blutstrom beeinflussen: Potentielle Energie (Lageenergie eines Körpers gegenüber dem Bezugsniveau) und kinetische Energie (Energie innerhalb der bewegten Masse eines Körpers) [97]. Bei stationären Strömungen (Strömungen mit konstanter Flussgeschwindigkeit) wird das Flussprofil von Reibungs- und Trägheitskräften bestimmt. Reibungskräfte bewirken eine laminare bzw. parabolische Flussverteilung, bei der die höchste Geschwindigkeit innerhalb des Gefäßzentrums erreicht wird. Die Geschwindigkeit der direkt an die Gefäßwand angrenzenden Flüssigkeitslaminae hingegen beträgt nahezu null [siehe *Abbildung 5*]. In der Gefäßmitte, das heißt im Bereich der höchsten Geschwindigkeit, scheren die Flüssigkeitslaminae auseinander und bewirken, dass sich die Erythrozyten parallel zur Strömungsrichtung orientieren, etwas weiter in Richtung Gefäßmitte gelangen (Axialmigration) und hierbei eine zellarme, für das Weiterfließen des Blutes förderliche Plasmarandschicht hinterlassen. Dieses Flussprofil ist typisch für Arterien, Arteriolen, Venolen und Venen [18, 97, 118]. Geschwindigkeit, innere Reibung (Viskosität), äußere Reibung (Adhäsion der Flüssigkeit an der Gefäßwand) und Kohäsion (Kräfte zwischen benachbarten gleichartigen Molekülen) bestimmen hierbei die Form des Flussprofils. Die Blutviskosität wird in erster Linie vom Hämatokritwert bestimmt, des Weiteren von der hauptsächlich durch ihren Fibrinogengehalt bestimmten Plasmaviskosität, der Erythrozytenverformbarkeit (insbesondere im Bereich der Kapillaren) und dem Schergrad, welcher von der Gefäßmitte Richtung Gefäßwand kontinuierlich zunimmt [130]. Mit Hilfe des Kontinuitätsgesetzes wird das Verhältnis von Gefäßquerschnittsfläche (A) und mittlerer Flussgeschwindigkeit (V) beschrieben:

$$\frac{A_1}{A_2} = \frac{V_2}{V_1}$$

A: Gefäßquerschnittsfläche, V: Flussgeschwindigkeit

Dem Kontinuitätsgesetz zufolge nimmt die Flussgeschwindigkeit mit abnehmendem Gefäßdurchmesser zu [18, 97]. Fließt Blut mit laminarem Strömungsprofil in einen engeren Gefäßabschnitt hinein, wird sein Strömungsprofil vorübergehend kolbenförmig. Während dieser Zeit überwiegen Trägheitskräfte gegenüber Reibungskräften, sodass sich die einzelnen Flüssigkeitsanteile nicht mehr – wie bei laminarer Strömung – mit unterschiedlichen Flussgeschwindigkeiten bewegen sondern mit gleicher Geschwindigkeit (Ausnahme: Gefäßwandnahe Grenzschicht).

Nehmen Trägheitskräfte gegenüber Reibungskräften weiter zu, nehmen die einzelnen Strömungsanteile unterschiedliche Richtungen an (turbulente Strömung, physiologisch beim Übertritt des Blutes vom linken Ventrikel in die Aorta) [18, 97].



**Abbildung 5** Schematische Darstellung der einzelnen Flüssigkeitslaminae bei parabolischem Strömungsprofil. Die höchste Geschwindigkeit wird innerhalb des Gefäßzentrums erreicht, die Geschwindigkeit der direkt an die Gefäßwand grenzenden Flusslaminae beträgt nahezu null. Modifiziert nach Boron et Boulpaep (Medical Physiology, 2005) [18].

Der pulsatile Fluss ist durch eine zeitabhängige, periodische Änderung in Form von Akzelerations- und Dezelerationsphasen gekennzeichnet. Das kontrahierende Herz führt zu einer hohen systolischen Druckamplitude, welche durch die Windkesselfunktion der Aorta und der großen Gefäße reduziert wird. Die enger und steifer werdenden Gefäße führen zu einer veränderten Übertragungsgeschwindigkeit; der Druckpuls nimmt hierbei bis in die dritte Arteriengeneration zu und wird erst anschließend durch die viskösen Eigenschaften des Blutes und die Arterienwand gedämpft [18, 97]. Da auch der periphere Widerstand einen entscheidenden Einfluss auf die Stromflusskurve nimmt, wird zwischen einem Hoch- und einem Niedrigwiderstandsfluss unterschieden. Typisch für skelettmuskelversorgende Gefäße der Arm- und Beinarterien (hoher peripherer Widerstand unter Ruhebedingungen) ist der Hochwiderstandsfluss. Wie bei allen Arterien des Körpers ist ein Blutfluss in die Peripherie nur dann möglich, wenn die Druckamplitude des strömenden Blutes über diejenige des peripheren Druckes steigt. Aufgrund des hohen peripheren Widerstandes extremitätenversorgender Arterien erfolgt nur während der Systole ein nennenswerter Blutfluss, der mit Beginn der Diastole wieder zum Erliegen kommt. Dies führt zu einer hohen Pulsalität und einer typischen triphasischen Flusskurve: Während der Systole kommt es zu einem steilen Anstieg in der Akzelerationsphase, im Anschluss an die Dezelerationsphase während der frühen Diastole zu einem signifikanten Abfall, während der mittleren Diastole zu einem kurzen antegraden Fluss und in der Enddiastole zum Sistieren des Flusses [130]. Steigt während

einer muskulären Tätigkeit der Sauerstoffbedarf an, dilatieren Arteriolen und senken auf diese Weise den peripheren Widerstand, wodurch insbesondere der diastolische Flussanteil gesteigert wird [130]. Auch kommt es zu einer Erhöhung des Druckgradienten  $\Delta P$  und, hierdurch bedingt, zu einer erhöhten Blutflussgeschwindigkeit in den Kapillaren [19]. Zwar ist der Gefäßradius einer Kapillare kleiner als der einer Arteriole, aufgrund ihrer großen Anzahl, ihrer parallelen Anordnung, ihrer geringen Länge von etwa fünf Millimetern und der Bolusströmung in ihnen, setzen Kapillaren dem Blutfluss jedoch einen geringeren Widerstand entgegen als dies Arteriolen tun. Der lokale Blutstrom wird folglich, da auch der lokale Blutdruck in der Regel relativ konstant bleibt, über eine Änderung des arteriolen Gefäßwiderstandes reguliert. Mittels Autoregulation ist es diesen Gefäßen möglich, dem Hagen-Poiseuille'sche Gesetz zum Trotz und unabhängig vom Nervensystem, auch bei steigendem Druck, durch myogene Antwort und vasodilatatorische Auswaschung eine nahezu konstante Strömung zu gewährleisten [19, 97, 146, 167].

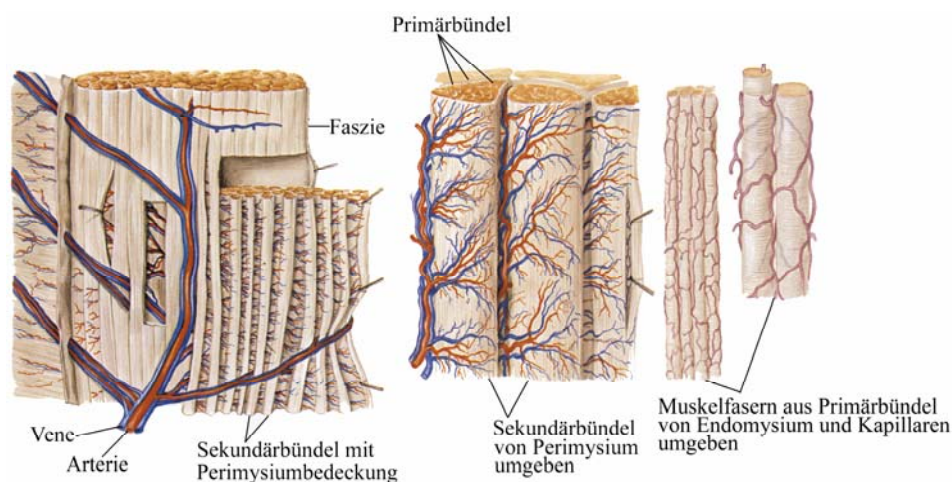
### **3.3.2 Neurologische Grundlagen**

Skelettmuskelperfusion wird durch ein Zusammenspiel neuraler sympathischer Aktivität (Vasokonstriktion), myogener Faktoren und lokaler vasoaktiver Substanzen reguliert. In erster Linie bestimmen lokale Faktoren die vaskuläre Leitfähigkeit und Perfusion ruhender und kontrahierender Skelettmuskeln. Es gibt jedoch zentralvermittelte Kontrollsysteme, die der Einflussnahme jener lokalen Regulation übergeordnet sind, um bei gesamtkörperlicher dynamischer Tätigkeit die Aufrechterhaltung des arteriellen Drucks zu gewährleisten. Die autonome Regulation des Skelettmuskelblutflusses wird durch die Aktivität des sympathischen Nervensystems bestimmt. Sympathische Nerven vermitteln unter Ruhebedingungen über alpha-adrenerge Rezeptoren Vasokonstriktion, sind für die Aufrechterhaltung des Blutdrucks verantwortlich und fördern den venösen Rückfluss zum Herzen. Mit Beginn und während einer muskulären Tätigkeit hingegen dominiert die durch Stimulation cholinergischer sympathischer Nerven und beta-adrenerger Rezeptoren hervorgerufene Vasodilatation, welche weit stärker ist als die vasokonstriktorische Antwort durch das sympathische Nervensystem. Arteriolen und einige größere Arterien erhalten selbst bei Unterbrechung der sympathischen Innervation einen gewissen Gefäßwandtonus aufrecht (Grundtonus) [37, 38, 63, 97, 146].

### **3.3.3 Anatomische Grundlagen**

Je eine Arterie, ein bis zwei Venen und ein Nerv treten gemeinsam – meist im mittleren Abschnitt – an einen Skelettmuskel heran, durchdringen seine Faszie und verzweigen sich innerhalb

des Perimysiums, gelangen in die Sekundär- und Primärbündel und über das Endomysium an die Oberfläche der Muskelfasern [siehe *Abbildung 6*]. Den Muskelfasern folgen die Kapillaren überwiegend in Längsrichtung; ihr Endothel ist kontinuierlich (nicht-fenestriert) und wird von einer Basalmembran umschlossen [13, 133]. Jede quer geschnittene Muskelfaser eines Erwachsenen steht mit durchschnittlich drei (Typ-II-Fasern) bis vier (Typ-I-Fasern) Kapillaren (300–400 Kapillaranschnitte/mm<sup>2</sup>) in Kontakt, deren Dichte insbesondere vom Durchmesser, weniger von funktionellen oder metabolischen Eigenschaften der Muskelfasern bestimmt wird [5]. Durch körperliches Training kann die Kapillardichte auf das bis zu 1,7-fache erhöht werden. Mit ungefähr 40–45 Prozent der totalen Körpermasse besitzen Skelettmuskeln weit mehr Kapillaren als andere Organsysteme im Körper [119].

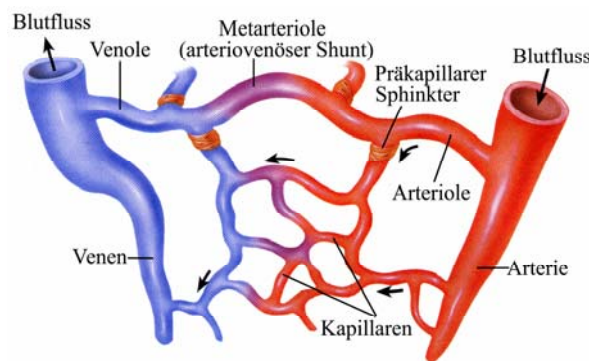


**Abbildung 6** Gefäßversorgung der Skelettmuskulatur. Modifiziert nach Benninghoff et Drenckhahn (Anatomie, 2002) [13].

### 3.3.4 Physiologische Grundlagen

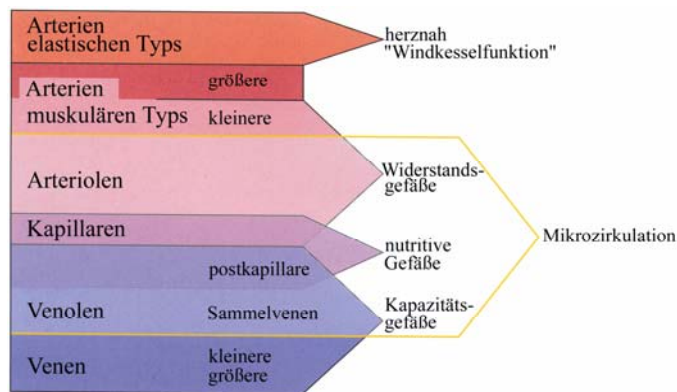
Große Arterien leiten das Blut unter minimalem Energieverlust in die Peripherie des menschlichen Körpers. Sie geben dabei kleinere Arterien ab, deren Gefäßwandtonus sowohl von intrinsischen (Temperatur, Druck, myogene Antwort, Gewebemetaboliten, vasoaktive Substanzen) als auch extrinsischen (autonome Nerven, zirkulierende Hormone) Faktoren bestimmt wird und welche über eine Veränderung ihres Gefäßdurchmessers die totale Blutmenge regulieren, die einen Muskel passiert [146, 167]. Nach Eintritt in das Muskelgewebe zweigen sich kleine Arterien weiter auf zu arteriolen Netzwerken; terminale Arteriolen bestimmen mit Hilfe präkapillarer Sphinkteren die Blutmenge, die in das kapillare Netzwerk einfließt [siehe *Abbildung 7*] [146].

Auf diese Weise kontrolliert jede terminale Arteriolen den Bluteinfluss in jeweils 12–20 Kapillaren; die Größe des versorgten Kapillarnetzes korreliert hierbei mit dem Trainingszustand und der Anzahl oxidativer Muskelfasern im Skelettmuskel [11]. Durch rhythmische Veränderung der Konstriktionsstärke ihrer Sphinkteren führen terminale Arteriolen zu intermittierenden und variablen Flussraten innerhalb der einzelnen Kapillaren [19, 146]. Unter Ruhebedingungen sind nur etwa 10–25 Prozent der Kapillaren geöffnet; der Rest enthält entweder kein Blut, ausschließlich Plasma oder aber Plasma und Erythrozyten [19, 32].

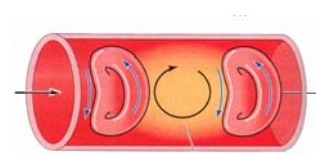


**Abbildung 7** Bildhafte Darstellung zuführender (arterieller) und abführender (venöser) Gefäße einschließlich ihres kapillaren Netzwerkes. Modifiziert nach Fox (Human Physiology, 2002) [57].

Mit der Aufzweigung größerer Arterien zu Arteriolen und Kapillaren nimmt die Gesamtquerschnittsfläche des vaskulären Systems zu, die Größe der Gefäße hingegen ab; hierdurch kommt es bei gleich bleibender Stromstärke zu einer Verlangsamung des Blutflusses. *Abbildung 8* stellt die Gefäße der Mikrozirkulation denjenigen der Makrozirkulation schematisch gegenüber. Perfusion ist abhängig von der Erythrozytengeschwindigkeit, der Erythrozytenanzahl pro Kapillare und der Dichte perfundierter Kapillaren. Aufgrund des geringen Kapillardurchmessers von etwa fünf Mikrometern müssen sich die Erythrozyten (durchschnittliche Größe: 8  $\mu\text{m}$ ) verformen und die Kapillare einzeln hintereinander durchwandern; hierbei füllen sie das Gefäß vollständig aus und schließen jeweils einen Plasmabolus zwischen sich ein (Bolusfluss) [siehe *Abbildung 9*] [97, 152]. In Abhängigkeit vom lokal herrschenden Blutdruck, der Flussrate und dem Gefäßtonus kommt es hierbei zu einer ungleichmäßigen Verteilung der Erythrozyten im kapillaren Gefäßbett [50, 67, 140].



**Abbildung 8**



**Abbildung 9**

**Abbildung 8** Schematische Darstellung mikro- und makrozirkulatorischer Gefäße. Modifiziert nach Junqueira, Carneiro et al. (Histologie, 2002) [79].

**Abbildung 9** Bildhafte Darstellung des Bolusflusses innerhalb einer Kapillare. Fox (Human Physiology, 2002) [57].

Zwei separate zirkulatorische Systeme werden innerhalb eines Skelettmuskels angenommen, welche zu einer lokalen relativen Flussverteilung führen und auf diese Weise den Austausch zwischen Blut und Muskelzellen kontrollieren. Eine dieser Routen fungiert als Shuntsystem und vermindert die Möglichkeit eines Stoffaustausches (nicht-nutritive Route), die andere hingegen fördert den Austausch von Stoffen durch intensiven Kontakt mit den Muskelzellen (nutritive Route) [25, 65, 74, 137, 171]. Vasokonstriktion ist der entscheidende Vorgang für die Blutumverteilung innerhalb der Muskulatur. Verengen sich die Gefäße der nicht-nutritiven Route, kommt es zu einer erhöhten Anzahl perfundierter (nutritiver) Muskelkapillaren und umgekehrt. Die nicht-nutritive Route – so wird angenommen – wird von Bindegewebskapillaren innerhalb intramuskulärer Septen und Sehnen gebildet, welche denselben terminalen Arteriolen entstammen wie die Gefäße der nutritiven Route. Mindestens 50 Prozent des Blutflusses zum ruhenden Muskel hin stammen aus einer nicht-nutritiven Route. Sie stellt somit eine Flussreserve dar, deren Blut bei erhöhtem Bedarf in das nutritive System umgeleitet werden kann [171]. Möglicherweise wird während einer Kontraktion das Blut der komprimierten nutritiven Kapillaren in das nicht-nutritive System gepresst und auf diese Weise zur Tätigkeit der Muskelpumpe beigetragen [25, 162, 171]. Als Muskelpumpe wird ein Effekt bezeichnet, den die Skelettmuskulatur während rhythmischer Kontraktionen auf den venösen Blutfluss ausübt. Hierbei wird das Blut durch Erhöhung des intramuskulären Drucks in die Venen gepresst und auf diese Weise der venöse Rückfluss zum Herzen erhöht [45, 48, 167]. Muskelfasern führen während Relaxierung zu einer Öffnung venöser Gefäße, mit deren Gefäßwand sie verbunden sind. Hierdurch sinkt zeitgleich

mit dem intramuskulären Druck auch der venöse Druck abrupt auf ein niedriges Niveau ab [155]. Verschiedene Autoren nahmen an, dass die Skelettmuskelpumpe die Muskelperfusion unterstütze, indem sie während der Entspannungsphase im Anschluss an eine Kontraktion sowohl den intramuskulären als auch den venösen Druck verringere und somit das Einfließen des arteriellen Blutes in den Muskel erleichtere [45, 70]. Auf diese Weise könne der Blutfluss innerhalb eines aktiven Muskels kurzfristig erhöht werden. Neuere Studienergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass die Reduktion des venösen Drucks während rhythmischer Kontraktionen nicht ausreicht, um unabhängig, das heißt ohne zeitgleiche Vasodilatation, die Muskelperfusion während einer muskulären Tätigkeit zu erhöhen [45, 70, 155]. Hamann, Valic et al. (2003) [45] folgern, dass der initiale Anstieg der Skelettmuskelperfusion zu Beginn einer muskulären Betätigung hauptsächlich durch Vasodilatation bedingt sei und legen der Skelettmuskulatur einen „vaskulären Wasserfall“ zugrunde. Dieser Theorie nach bestimmt nicht der absolute venöse Druck sondern die Differenz zwischen arteriellem Druck und Öffnungsdruck der Venen den Blutfluss durch einen Muskel. Die Innervation intramuskulärer Venen und Venolen ist gering; ihr Volumen wird durch die Körperhaltung, die Muskelpumpe und indirekt über die Flussregulation der Arteriolen beeinflusst. Kontrahieren arteriolare Gefäße, verringert sich stromabwärts der Druck, Venolen und Venen ziehen sich elastisch zusammen und schieben das Blut zentralwärts. Im Bereich der Extremitäten verhindern Venenklappen ein Zurückfließen des Blutes. Venen und Venolen umfassen aufgrund ihrer großen Anzahl zu jeder Zeit ein größeres Blutvolumen als dies Arterien und Arteriolen tun. Ihr Blutvolumen hängt vom venösen Blutdruck und dem bestehenden Gefäßtonus ab. Aufgrund ihrer Dünnwandigkeit bieten Venen und Venolen dem Fluss einen geringen Widerstand entgegen und kollabieren leicht; ihr Grundtonus ist meist gering [97].

### 3.3.4.1 Regionale Blutflussverteilung

Die regionale Blutflussverteilung der Skelettmuskulatur unterliegt sowohl in Ruhe als auch unter Belastung einer ausgesprochenen Heterogenität [32, 37, 38, 48, 50, 58, 77, 101, 127, 137]. Diese Heterogenität ist insbesondere durch die lokale Stoffwechselaktivität bedingt, welche die Flussverteilung bestimmt [96, 157, 167]. Groom, Ellis et al. (1994) [67] konnten nachweisen, dass die Struktur kapillarer Netzwerke eine Hauptrolle bei der Flussverteilung spielt und über 70 Prozent der räumlichen Heterogenität bedingt. Ebenfalls eine Rolle, wenn auch eine geringere, scheinen passive rheologische Mechanismen zu spielen. Leiten terminale Arteriolen unter Belastung eine größere Menge Blut in die Muskelkapillaren, verstärkt sich die Heterogenität erheblich [67]. Auch scheint die Flussverteilung innerhalb eines Muskels von der Art seiner Tätigkeit abzuhängen [58, 94]. So wurden von Laaksonen, Kalliokoski et al. (2003) [94], je nachdem, ob zuvor

intermittierend isometrische oder dynamische Übungen durchgeführt wurden, unterschiedliche Blutflusswerte sowohl zwischen den einzelnen Muskeln des M. quadriceps femoris als auch innerhalb einzelner Muskelabschnitte eines Muskels nachgewiesen. Auch Kalliokoski, Kempainen et al. (2000) [80] wiesen diese Unterschiede nach. Da auch der intramuskuläre Druck innerhalb verschiedener Bereiche eines aktivierten Muskels variiert, könnte dies möglicherweise zu einer heterogenen Blutflussverteilung beitragen [94]. Sehr unterschiedliche Perfusionsmuster wurden in den Beinen von Athleten gefunden, je nachdem, ob es sich um Ausdauersportler oder Kurzstreckenläufer handelte [22]. Darüber hinaus wird Skelettmuskelperfusion von der jeweils eingenommenen Körperposition beeinflusst: Der Unterarm ist – unterhalb des Herzens platziert – stärker durchblutet als bei Platzierung über Herzniveau [17, 70]. Während Kontraktionen in Rückenlage steigt die Muskelperfusion mit zunehmender Arbeitsbelastung an, wohingegen sie im Rahmen einer Studie (Bonnelykke, Wroblewski et al., 2000) [17] in aufrechter Position nur bis zu einer Anzahl von drei Kontraktionen zunahm, um anschließend graduell wieder abzunehmen.

### 3.3.4.2 Metabolische Hyperämie

Skelettmuskelperfusion und totaler Blutfluss stehen nicht immer in direkter Beziehung zueinander [171]. Nur bei maximaler muskulärer Tätigkeit kommt es zu einem Anstieg des totalen Blutflusses, nicht oder nur geringfügig hingegen bei submaximaler Belastung [37]. Es wird angenommen, dass bei submaximaler Anstrengung das Blut zu Muskeln mit hoher oxidativer Tätigkeit umgeleitet wird, wohingegen der verstärkte Blutfluss bei maximaler Betätigung durch erhöhte Pumpkapazität des Herzens und maximaler kardialer Auswurfleistung bedingt ist [37]. Die Perfusion der tonischen Haltemuskulatur beträgt in Ruhe etwa  $15 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 100 \text{ g}^{-1}$ , die der phasischen Muskulatur  $3\text{--}5 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 100 \text{ g}^{-1}$  [97]. Während intensiver muskulärer Tätigkeit nimmt die Durchblutung der Skelettmuskulatur nahezu linear mit der lokalen Stoffwechselaktivität zu [45, 66, 97, 146, 168]. Dies geschieht durch Steigerung der kardialen Auswurfleistung (totaler Blutfluss), lokale Vasodilatation und Vasokonstriktion nicht beanspruchter Gewebe. Letztere unterstützt insbesondere durch Erhöhung des arteriellen Drucks die Durchblutung arbeitender Muskeln, auch, aber nur in geringerem Maße, durch Umverteilung des Blutes von den Eingeweiden und der Haut hin zum Ort des kontraktiven Geschehens [57, 97, 146]. Auf diese Weise gewährleistet der Blutfluss die Deckung des gesteigerten Sauerstoffbedarfs und ermöglicht dem Muskelgewebe auf aerobem Weg Energie zu gewinnen. Kraftausübung und intramuskulärer Druck stehen hierbei in direkter Beziehung zueinander [168]. Kontrahiert ein Muskel über 30 Prozent seiner maximalen Kontraktionskraft, führt der erhöhte intramuskuläre Druck zu einer mechanischen Kompression der Blutgefäße und reduziert auf diese Weise den Blutfluss.



Oberhalb von etwa 70 Prozent kommt es zu einer kompletten Okklusion der Gefäße, sodass der Blutfluss sistiert. Die hauptsächliche Perfusion findet folglich während Relaxierung statt [3, 57, 94, 97, 167, 168]. Zeitgleich mit einer Kontraktion werden von den Muskelzellen vasoaktive Substanzen freigegeben (u.a. Stickstoffoxid, Adenosin, Acetylcholin), welche zur Vasodilatation der Gefäße führen, den vaskulären Widerstand vermindern und die kapillare Austauschfläche erhöhen [19, 64, 146, 168]. Auch im Bereich der Venolen kommt es aufgrund lokaler vasoaktiver Substanzen zu einer Vasodilatation, vermutlich um den kapillaren Druck zu vermindern [97]. In der Zeit zwischen einzelnen Kontraktionen hingegen ist der Blutfluss erhöht; der maximale Fluss kann hierbei auf bis zu  $100\text{--}300 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 100\text{g}^{-1}$  ansteigen [97]. Dies gilt allerdings nur solange die Kontraktionen nicht so schnell aufeinander folgen, dass sie ihrerseits den erhöhten Blutfluss begrenzen oder unterbinden [19, 45, 64, 94]. Sobald eine Kontraktion beendet wird und Relaxierung eintritt, sinkt der intramuskuläre Druck und der Blutfluss steigt. Beide Faktoren, Vasodilatation und verminderter intramuskulärer Druck, sind das Ergebnis erhöhter Stoffwechselftigkeit und führen im direkten Anschluss an eine Kontraktion zu einem signifikanten Blutflussanstieg (metabolische Hyperämie), der sich linear zur Kontraktionsintensität verhält und im Zeitraum von Sekunden sein Maximum erreicht [64, 66, 94, 168]. Im Anschluss an die muskuläre Betätigung kehrt der Blutfluss innerhalb von Minuten zu seinem Ruheniveau zurück [57]. Die Blutflusssteigerung während statischer Kontraktionen ist hierbei geringer als bei dynamischen, da während einer statischen Kontraktion die Gefäße anhaltend komprimiert werden und Vasodilatation nur in begrenztem Umfang möglich ist [94, 97]. Delp (1998) [37] weist darauf hin, dass sich die Ruhedurchblutung der Skelettmuskulatur durch Ausdauer- und Hochleistungstraining im Gegensatz zur metabolischen Hyperämie zwar nicht verändert, jedoch die Antizipation der jeweiligen Übung in Abhängigkeit von der Intensität und der Dauer des Trainings bereits zu einem Anstieg des Muskelblutflusses führt.

### 3.3.4.3 Reaktive Hyperämie

Innerhalb von Extremitäten ist die Skelettmuskulatur das Gewebe mit der geringsten Ischämietoleranz [15]. Wird der Blutfluss aufgrund von Kompression versorgender Arterien für eine gewissen Zeit unterbunden oder so sehr verlangsamt, dass die Versorgung des Gewebes nicht mehr gewährleistet ist (Ischämie), kommt es unmittelbar nach Aufhebung der Kompression zu einem stark erhöhten Fluss (reaktive Hyperämie), der anschließend exponentiell wieder abnimmt [22, 97]. Es wird angenommen, dass eine reaktive Hyperämie nach Arterienverschlüssen unterhalb von 30 Sekunden durch myogene Antwort als Reaktion auf den gefallenen transmuralen Druck bedingt ist. Bei längerer Ischämie hingegen kumulieren lokale vasoaktive Substanzen (z.B. Lak-

tat) und führen – möglicherweise aufgrund der verminderten Sauerstoffverwertung – nach etwa drei Minuten zu maximaler Vasodilatation [118]. Je länger die Kompression beibehalten wird, desto stärker kumulieren vasodilatatorische Faktoren und desto höher ist der Blutfluss bei Reperfusion. Nach mehrminütiger Okklusion folgt die exponentielle Abnahme des Blutflusses erst im Anschluss an ein hyperämisches Plateau. Da der Sauerstoffvorrat im Myoglobin für nur etwa fünf bis zehn Sekunden ausreicht, kommt es bei anhaltender Kompression schnell zur Hypoxie und Akkumulation von Laktat, einhergehend mit Schmerzen und Ermüdungserscheinungen. Über 60-minütige Ischämien hingegen verursachen anstelle einer erwarteten starken nur eine geringfügige Hyperämie; diese kehrt nach einigen Minuten auf Normalniveau zurück [97]. Nach drei Stunden Okklusion beginnen erste irreversible Muskelschäden und nach sechs Stunden kommt es zu einem kompletten Untergang des ischämischen Muskelgewebes [15]. Dem Muskelschaden folgen progressive mikrovaskuläre Veränderungen, welche die betroffene Extremität anschwellen lassen und letztlich im kapillären „No-Reflow“-Phänomen münden. Wird das Gewebe reperfundiert, zeigt es entzündliche Reaktionen. Das Reperfusionssyndrom führt in Abhängigkeit der Ischämie-länge auch zu systemischen Veränderungen wie multiplen Organversagen und Tod [15, 110]. Die Akkumulation von Laktat im Gewebe wird im Rahmen des Laktat-Ischämietests genutzt, um Hinweise auf eine möglicherweise vorliegende metabolische Myopathie zu erhalten. Bei diesem Test wird – in der Regel mit Hilfe einer aufgeblasenen Blutdruckmanschette, welche zuvor um den Arm des Probanden gelegt wurde – absichtlich eine Gewebeischämie erzeugt. Der Teilnehmer wird gebeten, bestimmte Kontraktionsübungen durchzuführen, wobei jeweils nach einer festgelegten Anzahl von Minuten mehrfach der venöse Laktat Spiegel (ggf. auch derjenige von Ammoniak, Pyruvat, Kreatinkinase, Aldolase, Myoglobin) gemessen wird. Geprüft wird hierbei die anaerobe Glykogenolyse und Glykolyse. Bei Muskelgesunden steigt der Laktatwert im Rahmen dieses Verfahrens auf das Drei- bis Vierfache seines Ursprungswertes an.

### **3.4 Kontrastmittelgestützter Ultraschall**

#### **3.4.1 Sonographie**

Bei der Sonographie handelt es sich um ein bildgebendes, nebenwirkungsarmes Routineverfahren, das mit Hilfe von Ultraschall organische Gewebe morphologisch und funktionell darstellt.

### 3.4.1.1 Ultraschall

Schallwellen bewegen sich als eine Form mechanischer Energie durch ein Medium und bringen dessen Moleküle zum Schwingen; die Teilchen (Moleküle) bewegen sich hierbei in der Verlaufsrichtung des Ultraschallstrahls (Longitudinalwellen). Eine Ausbreitung von Schallwellen ohne Materie ist nicht möglich. Liegt ihre Frequenz oberhalb der menschlichen Hörschwelle (16–20.000 Hz), werden sie als Ultraschall bezeichnet. Durch zyklische Druckschwankungen führen Schallwellen innerhalb eines Mediums zu Zonen, in denen sich die Teilchen einer Longitudinalwelle aufeinander zu oder voneinander weg bewegen. Bewegen sie sich aufeinander zu, kommt es zu einer Zunahme der Teilchendichte und damit des lokalen Drucks; bewegen sie sich voneinander weg, nehmen Teilchendichte und lokaler Druck ab. Die Zonen verminderten und erhöhten Drucks wechseln sehr schnell, während sich die Ultraschallwelle durch das Gewebe bewegt (Wechseldruck). Die Schallfrequenz ( $f$ ) gibt die Anzahl der Schwingungen pro Sekunde an (ein MHz entspricht 1 Million Schwingungen/sec). Für den diagnostischen Ultraschall werden in der Regel Frequenzen zwischen 2,5–15 Megahertz verwendet. Mit steigender Frequenz nimmt die Detailerkennbarkeit zu, die erreichbare Untersuchungstiefe hingegen ab. Die Amplitude ( $A$ ) bezeichnet die maximale Auslenkung (und damit den maximalen Druck) der Schallwelle; unter Wellenlänge ( $\lambda$ ) wird der kleinste Abstand zweier Punkte gleicher Phase, das heißt gleicher Amplitude und gleicher Bewegungsrichtung, verstanden. Sie dient beim Ultraschall der Abschätzung der minimalen Größe, mit der Strukturen noch dargestellt werden können, nimmt mit steigender Frequenz zu und liegt bei der Sonographie zwischen einem zehntel und einem Millimeter. Die Schallgeschwindigkeit ( $v$ ) gibt die Geschwindigkeit an, mit der sich eine Schallwelle fortbewegt. Sie ist jeweils vom Medium, nicht von der Frequenz abhängig und beträgt im Weichteilgewebe des Menschen etwa 1,540 m/sec. Je fester ein Medium ist, desto schneller breitet sich die Schallwelle aus; mit steigender Elastizität des Mediums nimmt die Geschwindigkeit der Schallwelle ab. Die Schallgeschwindigkeit ermöglicht es, die Entfernung zwischen Schallquelle und Schallreflektor mit einer Messgenauigkeit von ein bis zwei Prozent zu berechnen [35, 60]:

$$f \times \lambda = v$$

f: Schallfrequenz,  $\lambda$ : Wellenlänge, v: Schallgeschwindigkeit

Die Schallintensität ( $W/m^2$ ) beschreibt die Energie, die pro Zeiteinheit auf einen bestimmten Querschnitt des Mediums einwirkt und ist das Produkt aus Schalldruck und Schallschnelle (ma-

ximale Geschwindigkeit, mit der die einzelnen Teilchen schwingen). Bei der Duplexsonographie wird als Maß für die Sendeleistung anstelle der Einheit  $W/m^2$  der Mechanische Index verwendet, der als das Produkt des maximalen negativen Drucks und der Quadratwurzel der Frequenz auf Höhe der Fokuszone in durchschnittlichem Gewebe definiert wird [87]. Dieser Wert ist schallkopfspezifisch und dimensionslos [68].

### 3.4.1.2 Entstehung von Ultraschallwellen

Bei der Sonographie werden Ultraschallwellen mit Hilfe des piezoelektrischen Effekts erzeugt. Dieser Effekt beruht auf der Eigenschaft von keramischen Kristallen, sich beim Aufprall einer Schallwelle zu verformen und hierdurch eine elektrische Spannung zu erzeugen. Umgekehrt kommt es beim Anlegen einer elektrischen Spannung zur Volumenänderung des piezoelektrischen Kristalls. Wird ein hochfrequenter Wechselstrom angelegt, verformen sich die Kristalle und senden mechanische Schwingungen in Form von Ultraschallwellen aus. Piezoelektrische Elemente können sowohl als Ultraschallsender als auch -empfänger dienen. Auf der Rückseite des Kristalls sorgt dämpfendes Material für eine möglichst kurze Schwingdauer der Einzelimpulse, auf der Vorderseite verhindert es Reflexionen innerhalb des Senders [35, 60].

### 3.4.1.3 Impuls-Echo-Prinzip

Bei dem Impuls-Echo-Prinzip gibt der Schallkopf einen kurzen Ultraschallimpuls ab, der an Grenzflächen innerhalb des untersuchten Gewebes zum Teil reflektiert und als Echoimpuls wieder zurückgesandt wird. Das zeitliche Verhältnis zwischen Senden und Empfangen beträgt hierbei etwa 1:1.000 und verhält sich proportional zum Abstand zwischen Schallkopf und reflektierender Grenzfläche. Die Intensität des Echos (Amplitude) entspricht hierbei dem Impedanzunterschied der Grenzflächen bildenden Strukturen. Bei bekannter Schalllaufgeschwindigkeit kann aus der gemessenen Zeit zwischen Senden und Empfangen die Tiefe des reflektierenden Objektes berechnet werden. Pro Sekunde werden ungefähr 1.000 Ultraschallimpulse ausgesandt, wobei sich die darstellbare Gewebetiefe umgekehrt proportional zur Pulswiederholungsfrequenz verhält. Die auf den Schallkopf zurückgeworfenen Echos werden von den piezoelektrischen Kristallen in elektrische Spannung umgewandelt, verstärkt und vom Ultraschallgerät in Grauwerten dargestellt. Die heutzutage gebräuchlichen Echtzeitschallköpfe aktualisieren die Bilder in rascher Folge. Hierdurch wird die Darstellung von Gewebebewegungen ermöglicht [35, 60].

### 3.4.1.4 Schallabschwächung

Durchläuft eine Schallwelle ein Gewebe, kommt es, je nach dessen Beschaffenheit, zu einer mehr oder weniger starken Abschwächung des Ultraschallstrahls mit Verminderung der maximalen Eindringtiefe. Die Schallabschwächung in Weichteilen beträgt etwa ein Dezibel pro Megahertz und Zentimeter Gewebe. Hierfür verantwortlich sind fünf Faktoren: Absorption, Reflexion, Brechung, Streuung und Divergenz. Bei der Absorption führen Reibungskräfte zu einer Abbremsung der Schallwelle und Erwärmung des umliegenden Gewebes. Je fester das Gewebe und je höher die Frequenz des Ultraschalls ist, desto stärker wird die Schallwelle abgeschwächt. Trifft eine Schallwelle auf eine Grenzfläche zwischen zwei Medien mit unterschiedlichen akustischen Eigenschaften, erfolgt eine Reflexion, bei der ein Teil der Schallwelle zurückgeworfen wird. Je größer hierbei der Impedanzunterschied der beiden Medien, desto größer ist auch ihr reflektierter Anteil. Brechung beruht auf demselben Prinzip, nur kommt es hierbei an der Grenzfläche zu einer Änderung der Ausbreitungsrichtung des Schallstrahls in unterschiedliche Richtungen. Aus der Dichte eines Mediums und der Schallgeschwindigkeit, kann die Schalleitfähigkeit oder akustische Impedanz errechnet werden:

$$p \times c = Z$$

P: Dichte, c: Schallgeschwindigkeit, Z: Schalleitfähigkeit

Streuung führt zu einer Auffächerung der Ultraschallwelle durch teilweise Ablenkung. Schallwellen, die von einer punktförmigen Schallquelle ausgehen, laufen mit zunehmender Entfernung auseinander; dies wird als Divergenz bezeichnet. Die komplexe Überlagerung schwacher Echos innerhalb eines Gewebes führt zu einem gewebespezifischen Muster, das nicht der anatomischen Abbildung entspricht [35, 60, 130].

### 3.4.1.5 A-Mode und B-Mode

Bei dem A-Mode (A = Amplitude) und B-Mode (B = Brightness) handelt es sich um zwei unterschiedliche Darstellungsverfahren. Das A-Bild zeigt die Intensitätsverteilung der reflektierten Echos entlang des Schallstrahls. Hierfür sendet ein einzelner Ultraschallsender einen kurzen Ultraschallimpuls aus, um anschließend auf Empfang umzuschalten. Das piezoelektrische Material wandelt die reflektierten Schallwellen in elektrische Spannung um, deren Amplitude von einem Oszilloskop auf eine Zeitachse übertragen wird. Der B-Mode stellt eine Weiterentwicklung des

A-Mode dar. Durch ihn wird jedem Amplitudenwert ein Helligkeitswert (Grauwert) zugeordnet; das B-Bild zeigt somit als Momentaufnahme die Strukturen entlang des Schallstrahls mittels Helligkeitswerten an. Hierbei werden die Richtung und die Laufzeit des Schallimpulses und des Echos, ebenso die Intensität des Echos und die Lokalisation der angesteuerten Kristalle, registriert. Auf diese Weise wird unmittelbar ein Schnittbild erzeugt (Echtzeit-Sonographie), sodass der Schallkopf während der Untersuchung frei geführt werden kann [35, 60].

### 3.4.1.6 Schallkopftypen

Es gibt drei Typen von Schallköpfen: Linearschallkopf, mechanischer Sektorschallkopf und Konvexschallkopf. Charakteristisch für den Linearschallkopf sind seine auf einer Geraden angeordneten Piezokristalle, die entweder einzeln oder aber auch in Gruppen nacheinander angesteuert werden können. Die von ihnen in das Gewebe gerichteten Schallwellen verlaufen parallel. Die Stärke des Linearschallkopfes ist seine hohe Auflösung in Schallkopfnähe, das heißt er zeichnet sich durch ein gutes Nahbild aus. Nachteilig hingegen ist sein – aufgrund der nicht divergierenden Schallbündel – relativ schmales Blickfeld in tiefer gelegenen Geweben. Bei einem mechanischen Sektorschallkopf verlaufen die Schallwellen aufgrund mechanischer Auslenkung einzelner Kristalle in verschiedene Richtungen, sodass die Breite mit zunehmender Tiefe in das Gewebe zunimmt. Dieser Schallkopf ist insbesondere für die Beurteilung tiefer gelegener Gewebeschichten geeignet und nicht für die Beurteilung des Nahfeldes. Bei dem Konvexschallkopf sind die einzelnen Piezokristalle bogenförmig angeordnet und führen zu einem Bild, das zwischen dem des Linear- und dem des mechanischen Sektorschallkopfes liegt. Er zeichnet sich durch eine relativ hohe Auflösung sowohl im Nahbereich als auch in tiefer gelegenen Gewebeschichten aus [35, 60].

### 3.4.1.7 Nebenwirkungen

Bei der Sonographie steigt mit zunehmender Frequenz die Schallabsorption an und führt auf diese Weise zu einer Temperaturerhöhung des beschallten Gewebes. Die Zunahme der Temperatur jedoch ist so gering, dass insbesondere bei gut perfundiertem Gewebe und bei kurzer Schallzeit thermische Effekte nahezu ausgeschlossen sind. Des Weiteren können hohe negative Schalldrücke das Gleichgewicht zwischen gelösten und nicht gelösten Gasen verändern und zu Gasbläschen führen (stabile Kavitation), welche – werden sie in Schwingung versetzt – zu kollabieren drohen (transiente Kavitation). Geschieht dies, geben die Bläschen eine „Schockwelle“ in das umgebende Gewebe ab und führen auf diese Weise zu einem hohen lokalen Druck, der Nekrosen oder Gewebeblutungen zur Folge haben kann. Diese Form der Nebenwirkung jedoch kommt bei

diagnostischen Geräten nicht vor. Des Weiteren kann die Sonographie zu Strömungseffekten in Flüssigkeiten und zu Scherkräften an Gewebegrenzen führen; diese sind jedoch so gering, dass sie biologisch nicht wirksam werden [68].

### 3.4.2 Ultraschallkontrastmittel

Ultraschallkontrastmittel wurden ursprünglich für die Verbesserung dopplersonographischer Untersuchungsverfahren entwickelt und später im Bereich der Duplexsonographie bei der Leberdiagnostik eingesetzt. Heutzutage finden sie auch bei der Untersuchung anderer parenchymatöser Organe (z.B. Niere, Hirn, Prostata) Anwendung [36, 90]. Im Rahmen von Ultraschalluntersuchungen werden kleine gas- oder luftgefüllte Bläschen als Kontrastmittel verwendet, die aufgrund ihres hohen Impedanzunterschiedes zur umgebenden Flüssigkeit bereits in geringen Mengen durch erhöhte Schallrückstreuung eine deutliche Verstärkung des reflektierten Ultraschallsignals (über 300-fach, intravasal um circa 15–30 dB) bewirken und zu einem verbesserten Signal-zu-Rausch-Verhältnis führen [36, 73, 83, 130]. Die Intensität der Rückstreuung wird hierbei sowohl durch die Bläschenkonzentration als auch durch die Reflexionseigenschaften der einzelnen Mikrobubbles bestimmt [130]. Beides, sowohl das Gas als auch die Schale, bestimmen die akustischen Eigenschaften des Kontrastmittels [36, 73]. Mikrobubbles wurden in den 1960er Jahren zufällig im Rahmen einer Indozyanin-Grün-Injektion während einer Kardiographie durch den Kardiologen Charles Joiner entdeckt: Bei Durchführung dieser Untersuchung kam es in der Katheterspitze zur Bildung kleiner Bläschen, die Echos produzierten [73]. Diese Entdeckung regte zu weiterer Forschung an und führte in den 1970er Jahren zur Entwicklung relativ großer, nicht umhüllter Mikrobubbles, die durch Schütteln einer Kochsalzlösung oder eines Röntgenkontrastmittels produziert und anschließend intravenös appliziert wurden [36, 87]. Aufgrund ihrer Größe ( $> 8 \mu\text{m}$ ) war eine Lungenpassage nicht möglich und damit auch kein Anfluten in die arterielle Strombahn (Ausnahme: Kardialer oder pulmonaler Rechts-Links-Shunt) [1]. Die fehlende Hülle war ursächlich für das Auflösen der Bläschen innerhalb von Sekunden im Blutplasma [83, 87]. Erst 1984 gelang die Entwicklung von Mikrobubbles, welche ausreichend klein und stabil waren, um die Lungenkapillaren unbeschadet zu passieren und sich im arteriellen System zu verteilen [1, 87]. Verantwortlich für die gewonnene Stabilität der Bläschen war ihre neu konstruierte Schale, deren Substanz sowohl die Zerstörung als auch vorzeitige Abatmung im Kapillarbett der Lunge verhinderte [36, 73]. Die heutzutage verwendeten Mikrobubbles werden, je nach spezifischem Aufbau, in verschiedene Substanzklassen eingeteilt (siehe *Tabelle 1*). Im Gegensatz zu Kontrastmitteln, welche im Rahmen von Computer- oder Magnetresonanztomographien verwendet werden, verbleiben Mikrobubbles nach intravenöser Applikation im Gefäß-

bett, ohne in den Extrazellulärraum zu diffundieren und sind als intravasales Kontrastmittel insbesondere für die Durchführung von Perfusionsmessungen geeignet [73]. Aufgrund ihrer geringen Größe von etwa ein bis fünf Mikrometern ist es prinzipiell möglich, unabhängig vom Flussvolumen und der Flussgeschwindigkeit, jedes einzelne Bläschen zu detektieren und auch den kapillaren Fluss darzustellen [1, 26, 27, 36, 73, 88, 91, 161, 162]. Mikrobläschen sind stärker komprimierbar als Weichteilgewebe und reagieren bereits auf ein geringes oszillierendes akustisches Signal mit alternierender Ausdehnung und Kontraktion (Schwingung) [27, 73, 83]. Die Durchschnittsgröße der Bläschen ergibt hierbei eine Resonanzfrequenz (2–5 MHz), die innerhalb des diagnostischen Bereiches (1–20 MHz) liegt und sich neben der Hauptresonanz aus Ober- und Unterschwingungen zusammensetzt (nichtlineare Rückstreueigenschaft) [36, 73]. Diese Eigenschaft führt dazu, dass die Einzelschwingungen der Bläschen eine zusätzliche Verstärkung des Ultraschallstrahls bewirken und das Signal-zu-Rausch-Verhältnis um weitere 30–35 Dezibel verbessern [130]. Dies wird im Rahmen von Ultraschalluntersuchungen ausgenutzt. Die durchschnittliche arterielle Anflutungszeit variiert, je nach Kreislaufzeit und Alter des Patienten, bis zum Erreichen der Aorta abdominalis zwischen zwölf und 30 Sekunden [97]. Aufgrund ihrer verbesserten Stabilität passieren die Mikrobläschen den Lungenkapillarkreislauf mehrfach, bevor sie innerhalb weniger Minuten vollständig eliminiert werden; dies geschieht durch Abgabe des Gases über die Atemluft und Metabolisierung ihrer Hüllmembranen [97]. Aus ungeklärten Gründen verweilen die Bläschen hierbei in manchen Organen (Leber, Milz) länger und können bis zu 30 Minuten nach Applikation nachgewiesen werden [26, 87]. Ultraschallkontrastmittel sind gut verträglich; nur gelegentlich treten unerwünschte Wirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Hypotonie, Gesichtsrötung, Geschmackssensationen oder Wärmegefühl sowie unangenehme Empfindungen im Bereich der Injektionsstelle auf. Seltener kommt es zu Schmerzen, Gefäßerweiterungen, Blutzuckeranstieg und verschwommenem Sehen [87]. Auch Unverträglichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock wurden berichtet. Wird während einer Echokardiographie mit hohen Schallenergien gearbeitet, können Extrasystolen ausgelöst werden. Trotz des potentiellen Embolierisikos ist die Gefahr, eine solche zu entwickeln aufgrund der geringen Größe, Konzentration und Verweildauer der Mikrobläschen im Kreislauf äußerst gering; nephrotoxische Nebenwirkungen bestehen nicht [34, 41, 87, 148]. In Europa sind gegenwärtig nur zwei Ultraschallkontrastmittel zugelassen: Levovist® und SonoVue® [1, 87].



**Tabelle 1    Prinzipielle Einteilung der Ultraschallkontrastmittel in Substanzklassen**

Generation	Zusammensetzung	Eigenschaften
0	Freie Gasbläschen	Nicht lungengängig
1	Luftbläschen mit Hülle	Lungengängig
2	Inerte Gasbläschen mit Hülle	Verbesserte Stabilität
3	Gasbläschen mit Spezialhülle	Kontrollierte akustische Eigenschaften

Ultrasound contrast agents: substance classes, pharmacokinetics, clinical applications, safety aspects. Krestan (Radiologe, 2005) [87].

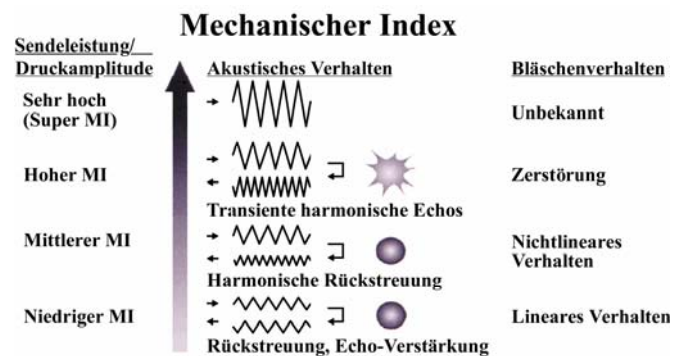
### 3.4.3 SonoVue®

SonoVue® (Bracco/Altana, Konstanz) ist ein in der Sonographie verwendetes Kontrastmittel der zweiten Generation und seit 2001 in der Europäischen Union zugelassen [87, 113]. Seine Mikrobläschen bestehen aus der Perfluorverbindung Schwefelhexafluorid (SF<sub>6</sub>), deren Phospholipid-Palmitinsäurehülle die Gasbläschen während ihrer Passage durch das Kapillarbett der Lunge stabilisiert und vor einer vorzeitigen Abatmung schützt [36, 87]. Seine geringe Wasserlöslichkeit und geringe Diffusionsneigung lassen das Präparat weitaus länger im Blutstrom verweilen als dies luftgefüllte Mikrobläschen gleicher Größe tun [113]. SonoVue® führt bereits bei niedrigen Schallenergien zu einer intensiven Signalverstärkung, ohne dass die Bläschen hierdurch wesentlich zerstört werden [1]. Nach intravenöser Gabe wird das Kontrastmittel innerhalb kurzer Zeit zu 99 Prozent aus dem Blut in die Alveolen abgegeben und über die Lunge abgeatmet [113]. Bereits zwei Minuten nach Applikation sind 80 Prozent der Dosis in der Ausatemluft nachweisbar [87]. Als Kontraindikationen für SonoVue® zählen ein Zustand nach akutem Myokardinfarkt mit noch aktuell bestehender klinischer Symptomatik, eine kürzlich zurückliegende Koronarangiographie, wiederholte Angina pectoris-Beschwerden oder Brustschmerzen innerhalb der vergangenen sieben Tage, ein akutes Atemnotsyndrom, ein schwerer pulmonal-arterieller Hochdruck, eine Linksherzinsuffizienz, ein unkontrollierter systemisch-arterieller Bluthochdruck, schwere Herzrhythmusstörungen und schwere allergische Reaktionen in der Vergangenheit. Bei kardialen Hochrisikopatienten kam es in Einzelfällen nach SonoVue®-Applikation zu Todesfällen, jedoch ohne gesicherten kausalen Zusammenhang. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt, ebenso der Einfluss des Kontrastmittels auf eine bestehende Schwangerschaft. Von einer Gefahr für das ungeborene Leben wird jedoch nicht ausgegangen [34, 41, 148].

### 3.4.4 Lineare und nicht-lineare Rückstreuungseigenschaft

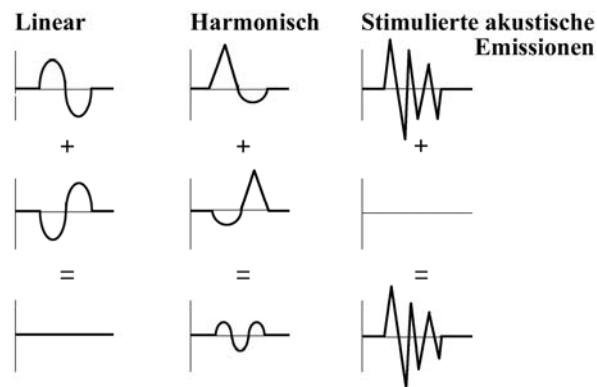
Trifft ein Ultraschallsignal auf ein Medium, das außer Reflexion, Streuung und Absorption keine weitere Wechselwirkungen hervorruft, bleibt die Impulsform erhalten, wenngleich die Absorption zu einer verminderten Amplitude und aufgrund ihrer Frequenzabhängigkeit zu einer Linksverschiebung führen kann (lineare Rückstreuungseigenschaft) [36]. Zu linearer Rückstreuung kommt es dann, wenn der auf ein Gewebe oder Mikrobubbles treffende Schallimpuls von niedriger Amplitude (Mechanischer Index  $\leq 0,1$ ) ist. In diesem Fall folgen die Bewegungen der Bläschen genau den Druckveränderungen des Ultraschallimpulses und ihr Durchmesser nimmt während der positiven Phase des Impulses ab und während der negativen Phase zu (harmonische Frequenzen). Bei hohen Amplituden (hohen Mechanischen Indices) hingegen ist das anders; Kontrastmittel und Gewebe treten mit den Schallwellen in Wechselwirkung. Das Bläschen setzt nun der Kompression einen größeren Widerstand entgegen als der Expansion. Dies führt zu einer Verzerrung, sodass die harmonischen Signale ein Zwei- bis Vierfaches, die subharmonischen hingegen ein Viertel bis die Hälfte der Ausgangsfrequenz annehmen (nicht-lineare Rückstreuungseigenschaft) [1, 27, 36, 73]. Da die nicht-lineare Rückstreuungseigenschaft mit Höhe der Ultraschallamplitude zunimmt, hat der Untersucher die Möglichkeit, durch entsprechende Geräteeinstellungen darauf Einfluss zu nehmen. Bei sehr hoher Amplitude nimmt der Bläschendurchmesser während der negativen Phase so stark zu, dass es der folgenden Kompression nicht mehr standhalten kann und in mehrere kleine Bläschen fragmentiert; hierdurch werden stimulierte akustische Emissionen hervorgerufen [27, 36, 48, 73]. Der Zeitpunkt bei dem dies geschieht, hängt von mehreren Faktoren ab, so z.B. von der Bläschengröße und der Schallabschwächung durch das Gewebe. Verschiedene kontrastmittelspezifische „harmonische“ Techniken nutzen die nicht-lineare Eigenschaft der Mikrobubbles, um sie sensitiv und selektiv darzustellen. Meist kommen hierbei Ultraschallimpulse zum Einsatz, die unmittelbar nacheinander ausgesendet werden. Ein Beispiel hierfür ist die Phaseninversionstechnik, bei der die Echoantwort zweier aufeinander, um 180 Grad phasenverschobener Impulse von dem Ultraschallbild addiert und zu einem Bild verarbeitet werden. Auf diese Weise kommt es zu einer selektiven Darstellung der nicht-linearen Reflexionen [1]. Bei dieser Untersuchungstechnik bedingen lineare Reflexionen spiegelbildliche Echoantworten, die jedoch kein Signal hervorrufen, da sie aufgrund ihrer Addition komplett ausgelöscht werden. Anders verhält sich dies bei Mikrobubbles, die anstelle einer linearen zu einer nicht-linearen Reflexion führen und harmonische Frequenzen bedingen. Hierbei kommt es durch die Oberschwingungen der Bläschen zu einer Verzerrung der beiden Impulse, sodass ihre Addition anstelle einer Signalauslöschung zu einer Echoantwort führt, die ausschließlich nicht-lineare

Komponenten enthält [1, 36]. *Abbildung 10* veranschaulicht das Verhalten der Mikrobläschen in Abhängigkeit von der Höhe des gewählten Mechanischen Index.



**Abbildung 10** Einfluss verschiedener Stärken des Mechanischen Index auf die Rückstreueigenschaft der Mikrobläschen. Modifiziert nach Kollmann et Putzer (Ultraschallkontrastmittel – Physikalische Grundlagen; Radiologe 2005) [85].

Da die Intensität des nicht-linearen Bläschensignals mit der Höhe des verwendeten Sendesignals ansteigt, führt ein hoher Mechanischer Index zu einer besonders intensiven Signalverstärkung [1]. Wird der Mechanische Index so hoch gewählt, dass die Bläschen zerstört werden, geben sie ein letztes, starkes, nicht-lineares Schallsignal ab (stimulierte akustische Emission), das sich von der normalen Echoantwort eines intakten Bläschen deutlich unterscheidet und zu einer sehr intensiven Signalverstärkung führt [1, 36, 73, 87]. Der zweite Impuls kann von einem zerstörten Bläschen nicht mehr reflektiert werden, sodass der erste Impuls sowohl seinen linearen als auch seinen nicht-linearen Anteil ohne Subtraktion beibehält. Das abgegebene Signal ist besonders intensiv, hält jedoch nur für kurze Zeit an. Zusätzlich erzeugt bei hohem Mechanischen Index auch das Gewebe harmonische Echoantworten und bedingt auf diese Weise eine weniger selektive Kontrastmitteldarstellung. Diese Eigenschaft des Gewebes kann bei der kontrastmittelfreien Ultraschalluntersuchung genutzt werden (Tissue Harmonic Imaging) um die Bildqualität zu verbessern [1, 36, 88, 123]. *Abbildung 11* zeigt die Wechselwirkung zwischen Ultraschallkontrastmittel und ausgesandten Schallwellen in Abhängigkeit des gewählten Mechanischen Index. Die Signalintensitäten bei der Phaseninversionstechnik werden anhand von Graustufen dargestellt; die Helligkeit eines Bildpunktes korreliert mit der Höhe der nicht-linearen Signalintensität und ermöglicht auf diese Weise eine Quantifizierung der Perfusion. Auch ist es möglich, Gewebe und Kontrastmittel getrennt darzustellen.



**Abbildung 11** Addition linearer, nicht-linearer (harmonischer) Reflexionen und stimulierter akustischer Emissionen. Modifiziert nach Delorme, Krix et al. (Ultrasound contrast media. Principles and clinical applications, 2005) [36].

### 3.4.5 Perfusionsmessungen

Da Mikrobubbles bezüglich ihrer hämodynamischen Eigenschaften den Blutzellen ähneln, kann mit ihrer Hilfe der Blutfluss quantifiziert werden [88]. Hierfür werden verschiedene kontrastmittelgestützte Ultraschalltechniken verwendet. Bei der Destruktions-Reperfusionstechnik wird der Ultraschallverstärker in der Regel per Infusion verabreicht. Hat das Kontrastmittel eine gleichmäßige Konzentration im Blut erreicht, zerstört ein kurzzeitiger, hochenergetischer Ultraschallimpuls (hoher Mechanischer Index  $> 0,5$ ) im Untersuchungsbereich sämtliche Mikrobubbles absichtlich, um anschließend das Wiederanfluten des Kontrastmittels in das zu untersuchende Gewebe zu messen [48, 73, 88, 91, 162]. Durch Variation der Impulswiederholungsrate können hierbei Zeitintensitätskurven ermittelt werden, anhand derer die Dauer ersichtlich ist, die der Ultraschallverstärker benötigt hat, um seine Ausgangsintensität wieder zu erlangen. Mit Hilfe der Zeitintensitätskurve kann sowohl die Perfusion (Steigung der Perfusionskurve) als auch der Vaskularisierungsgrad (Höhe des Plateaus) errechnet werden [1]. Die Blutflussgeschwindigkeit des untersuchten Gewebes bestimmt die Geschwindigkeit des initialen Signalanstiegs, das Blutvolumen und die systemische Kontrastmittelkonzentration den nach kompletter Wiederanflutung maximal erreichbaren Signalwert [88]. Wei, Jayaweera et al. (1998) [165] haben hierfür ein Exponentielles Modell des Wiederanflutens entwickelt. Sie gehen davon aus, dass bei konstanter systemischer Kontrastmittelkonzentration die Ultraschallsignalintensität, welche der Anzahl der Mikrobubbles entspricht, nach Zerstörung des Signalverstärkers exponentiell ansteigt und ein Sättigungsplateau anstrebt.

Exponentielles Modell:

$$A = A_0 [1 - \exp(-\beta\tau)]$$

A: Ultraschallsignalintensität

$\tau$ : Wiederanflutungszeit

$A_0$ : proportional zum regionalen Blutvolumen

$\beta$ : proportional zur mittleren Blutflussgeschwindigkeit

Die späte Wiederanflutungsphase Plateau  $A_0$  verhält sich hierbei proportional zum Blutvolumen ( $\sim$ ml). Ist die Schallfeldbreite ( $d$ ) des verwendeten Ultraschallverfahrens bekannt, kann aus dem zeitlichen Anstieg der frühen Phase des Wiederanflutens die absolute Blutflussgeschwindigkeit in mm/sec ermittelt und der Blutfluss ( $\sim$ ml/sec) errechnet werden:

Mittlere Blutflussgeschwindigkeit:  $v = \beta \cdot d$

Blutfluss:  $f \sim A_0 \cdot \beta$

Perfusion:  $P \sim f/V$  ( $V$ : Volumen der untersuchten Region)

Eine genaue valide Perfusionsquantifizierung ist anhand der Exponentiellen Methode jedoch nicht möglich, da sie eine konstante Einströmungsgeschwindigkeit des Blutes voraussetzt und verschiedene Blutflussgeschwindigkeiten und Gefäßrichtungen innerhalb des untersuchten Gewebes nicht berücksichtigt. Das Lineare/Hyperbole Modell hingegen ist ein modernerer Ansatz, der den physiologischen Verhältnissen des Wiederanflutens besser gerecht wird und eine genauere und detailliertere Beurteilung der Gewebepfusion erlaubt. Es berücksichtigt sowohl unterschiedliche Blutflussgeschwindigkeiten innerhalb eines Gewebes als auch die unterschiedlichen Richtungen, aus denen das Blut einfließt [88-90]:

Linear/Hyperboles Modell:

$$\begin{array}{ll} \text{für } \tau < \tau_{\max}: & A(\tau) = \text{const} \cdot V_{\text{mean}} \cdot \tau \\ \text{für } \tau > \tau_{\min}: & A(\tau) = \text{max} \cdot [1 - \sum_i g_i \cdot d^2/3(v_i \tau)^2] \end{array}$$

## Material und Methoden

---

$V_{\text{mean}}$ :	Mittlere Blutflussgeschwindigkeit
max:	proportional zum regionalen Blutvolumen
$g_i$ :	Anteil der Blutflussgeschwindigkeit $v_i$ an der Gesamtheit der gemessenen Blutflüsse in allen Gefäßen
$\tau_{\text{Min}}/\tau_{\text{max}}$ :	Zeit, bei der senkrecht zur Schallrichtung verlaufende Gefäße mit minimaler bzw. maximaler Flussgeschwindigkeit wieder maximal mit Kontrastmittel gefüllt sind

Das Lineare/Hyperbole Modell geht von einem initial linearen Verhältnis zwischen Wiederanflutungsdauer und Ultraschallsignalintensität aus, bis alle senkrecht zur Schallfeldrichtung gelegenen Gefäße und solche Gefäße, mit höchster Flussgeschwindigkeit wieder maximal mit Ultraschallkontrastmittel aufgefüllt sind. Da ab diesem Zeitpunkt jedoch kein Signalanstieg mehr bewirkt werden kann – die Gefäße sind bereits komplett mit dem Signalverstärker durchflutet – endet das lineare Verhältnis und der nichtlineare Teil der Wiederanflutung beginnt. Der weitere Anstieg wird nun von Gefäßen mit geringeren Flussgeschwindigkeiten und von Gefäßen mit paralleler Ausrichtung zum Schallfeld hervorgerufen. Sobald auch diese komplett mit Ultraschallkontrastmittel angefüllt sind und keinen Signalintensitätsanstieg mehr bewirken können, ist das maximale Plateau des Ultraschallsignals erreicht. Mit Hilfe des Linearen/Hyperbolen Modells ist es möglich, die mittlere Blutflussgeschwindigkeit, den Blutfluss als auch die Geschwindigkeitsverteilung innerhalb verschiedener Gefäße zu berechnen. Vereinfachend kommt hinzu, dass es mit dieser Methode nicht notwendig ist, die gesamte Wiederanflutung zu messen sondern nur anteilig [88].

Mittlere Blutflussgeschwindigkeit:  $v = d \cdot 2/3/\text{max}$

Blutfluss:  $f \sim \text{max} \times v$

Perfusion:  $P \sim f/V$

Blutflussverteilungskoeffizient:  $s = (v_{\text{mean}} - v_{\text{low}}) / (v_{\text{max}} - v_{\text{mean}})$

m: Initiale Steigerung von  $A(\tau)$

$v_{\text{max}}$ : Maximale Blutflussgeschwindigkeit aller in der Region untersuchten Gefäße

$v_{\text{slow}}$ : Niedrige Blutflussgeschwindigkeit, errechnet aus dem oberen Drittel der Wiederanflutungskurve (Signalintensität  $> 2/3 \text{ max}$ )

Eine weitere Destruktions-Reperfusionstechnik zerstört ebenfalls initial sämtliche Mikrobubbles mit Hilfe eines hochenergetischen Ultraschallstrahls, nutzt jedoch anschließend niedrigenergetische Ultraschalltechniken, um das Wiederanfluten in Echtzeit darzustellen. Die entsprechende

Zeitintensitätskurve ist sigmoidförmig und spiegelt ein komplexeres Wiederanflutungsverhalten wider als das der Kurve nach Einwirken rein hochenergetischen Ultraschalls [88]. Auch ist es möglich, Perfusion ausschließlich mit niedrigen Schallenergien (niedrigen Mechanischen Indices) zu ermitteln. Das Ziel hierbei ist, die Mikrobläschen möglichst nicht zu beschädigen, um ihre Passage durch das Gewebe in Echtzeit darzustellen [73, 88]. Da sich die Bläschenkonzentration linear zur Doppler-Signalintensität und damit zur Graustufenintensität verhält, ist es möglich, durch Analyse der Helligkeitsstufen bzw. der Anflutungskinetik verschiedene Parameter innerhalb eines Gebietes von Interesse zu ermitteln. Mit Hilfe von Zeitintensitätskurven können folgende funktionelle Informationen gewonnen werden: Benötigte Zeit bis zum Erreichen des Kontrastmittels, Zeitspanne zwischen Beginn der Kontrastmittelanflutung und maximalem Signalintensitätsanstieg, Höhe des maximalen Signalintensitätsanstiegs, Analyse des Gebietes unterhalb der Kurve, Kurvenbreite und Charakteristiken bezüglich des An- bzw. Abflutens [73, 161]. Das diagnostische Fenster wird hierbei durch die Lebensdauer der Mikrobläschen bestimmt und kann durch eine kontinuierliche Kontrastmittelinfusion verlängert werden [87].

### **3.5 Untersuchungsmethode**

#### **3.5.1 Untersuchungskollektiv**

Die Rekrutierung muskelerkrankter Patienten erfolgte über die Muskelambulanz der Universitätsklinik Charité, Virchow-Klinikum, Berlin, und die Rheumatologie, Charité Mitte, Berlin. Keiner der Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in stationärer Behandlung. Die Kontrollgruppe bestand aus Probanden, bei denen im Rahmen einer Routinediagnostik eine dopplersonographische Untersuchung der hirnversorgenden Arterien indiziert war. Alle Studienteilnehmer wurden ausführlich über das Ziel der Studie, den Studienablauf und über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt; sie gaben vor Untersuchungsbeginn ihr schriftliches Einverständnis.

#### **3.5.2 Erfassung anamnestischer Informationen**

Anhand eines Fragebogens [siehe *Anhang 1*] wurden vor Untersuchungsbeginn von jedem Studienteilnehmer folgende Informationen ermittelt: Persönliche Daten (Name, Vorname, Geburtsdatum, Körpergröße, Körpergewicht), Rechts- bzw. Linkshändigkeit, Rauchgewohnheiten, Vorerkrankungen (Allergien, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Gerinnungsstörungen, kardiale, neurologische oder sonstige Erkrankungen, regelmäßige Medikamentenein-

nahme mit Angabe der jeweiligen Präparate, regelmäßige körperliche Aktivität mit Angabe des Kraftaufwandes (gering, mittelstark, stark). Weiterhin wurde jeder Patient bezüglich seiner Beschwerdedauer, Beschwerdelokalisation, Jahr der Diagnosestellung, ersten Aufsuchens ärztlicher Hilfe aufgrund typischer muskulärer Beschwerden, persönlicher Einschränkungen durch die Muskelerkrankung hinsichtlich Arbeitsfähigkeit, Freizeitaktivitäten und Alltag, wie z.B. Fähigkeit zum Gehen bzw. Treppensteigen aus eigener Kraft, befragt. Des Weiteren wurde dokumentiert, ob der Patient auf einen Rollstuhl angewiesen war.

### 3.5.3 Patienten- und probandenbezogene Daten

Mit Hilfe eines Untersuchungsprotokolls wurden patienten- bzw. probandenbezogene Daten dokumentiert [siehe *Anhang 2*]. Untersucht wurde, wenn durchführbar, der dominante Arm des Studienteilnehmers: Aktueller Blutdruck (gemessen nach Riva-Rocci, in sitzender Position auf Herzhöhe), Puls und Oberarmumfang in Zentimetern (15 cm oberhalb des Olecranon). Des Weiteren wurde der Muskeltonus der Armbeuger (Muskeltonus: Regelrecht, erhöht, abgeschwächt) und der Kraftgrad bei Armbeugung (standardisiert 0–5 nach BMRC) [siehe *Tabelle 2*] geprüft und dokumentiert:

**Tabelle 2 Kraftgradeinteilung nach British Medical Research Council (BMRC)**

BMRC	Definition
0	Komplette Lähmung, keine Bewegung möglich
1	Minimale Kontraktion, Fibrillation
2	Aktive Bewegung bei aufgehobener Schwerkraft
3	Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft
4	Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft und leichten Widerstand
5	Normale Kraft

### 3.5.4 Legen eines intravenösen Zuganges

Im Anschluss an die körperliche Untersuchung erhielt jeder Studienteilnehmer einen intravenösen Zugang (Venenverweilkanüle, Größe: 20 G). Angestrebt wurde, die Perfusion jeweils am dominanten Arm darzustellen, sodass der Zugang vorzugsweise in eine antekubitale Vene des nicht-dominanten Armes platziert wurde. Ließen dies die anatomischen Verhältnisse nicht zu, wurde auf eine Vene des Handrückens der nicht-dominanten Seite, und, wenn auch das nicht möglich war, auf eine antekubitale Vene bzw. eine Vene des Handrückens des dominanten Arms



ausgewichen. Unter diesen Umständen erfolgten die Perfusionsmessungen an der nicht-dominanten Seite.

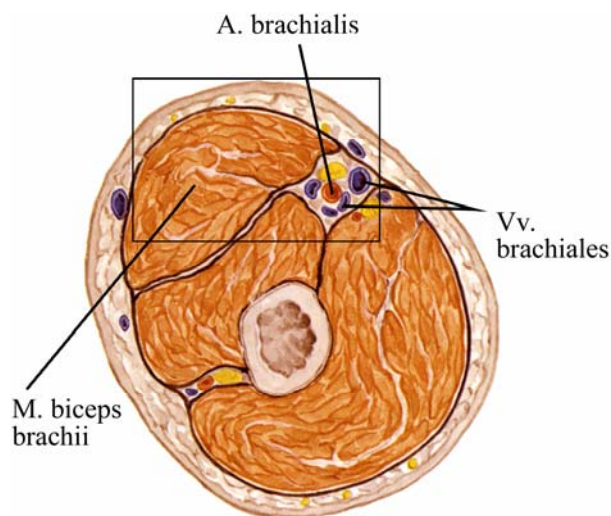
### **3.5.5 Duplexsonographische Untersuchung der Halsgefäße**

Vor Untersuchungsbeginn erfolgte bei jedem Studienteilnehmer eine duplexsonographische Darstellung beider Aa. carotis communes, Aa. carotis internae, Aa. carotis externae sowie beider Vertebralarterien im V2-Segment. Letztere diente dem Ausschluss eines Subclavian-Steal-Phänomens, das möglicherweise auf der betroffenen Seite zu einem verminderten Blutfluss innerhalb des Armes führen könnte [138]. Probanden und Patienten befanden sich während der Untersuchung in einem abgedunkelten Raum in liegender Position in Rückenlage.

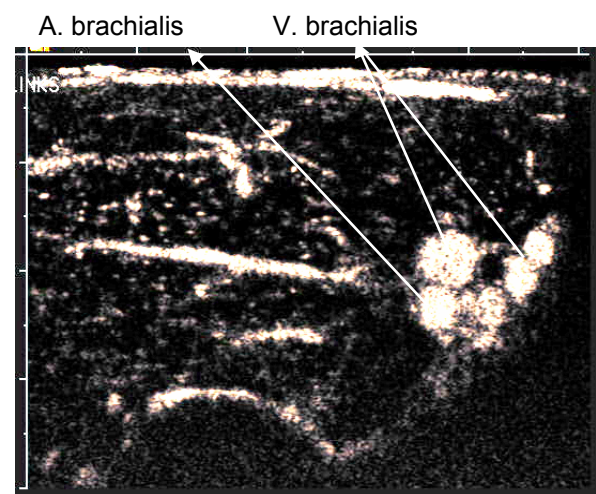
### **3.5.6 Perfusionsmessungen: Untersuchungsablauf und Dokumentation**

Der Untersuchungsablauf gestaltete sich für Probanden und Patienten identisch. Jeder Studienteilnehmer wurde nach seinem aktuellen Befinden gefragt und darum gebeten, den zu untersuchenden Arm während des Studienablaufes ruhig zu halten. Die Perfusionsmessungen erfolgten nach zehnmütiger Ruhephase in sitzender Position. Aufgrund seiner hohen Auflösung im Nahbereich wurde als Ultraschallsonde ein Linearschallkopf (15L8w-s) verwendet, auf dem M. biceps brachii etwa vier Zentimeter oberhalb des Ellenbogengelenkes in querrer Ausrichtung platziert und die Sonde anhand des Monitors, des Muskels und der Brachialarterie ausgerichtet. Die Stauung des Armes erfolgte in Anlehnung an einen Laktat-Ischämietest [siehe *Abschnitt 3.3.4.3*] mit Hilfe einer möglichst proximal angebrachten Blutdruckmanschette über einen Zeitraum von zweieinhalb Minuten; der aufgewandte Druck errechnete sich hierbei aus dem systolischen Blutdruck des Studienteilnehmers zuzüglich 40 mmHg. Die Unterbrechung des Brachialarterien-Flusses wurde anhand des Ultraschall-Farbbildmodus bestätigt und dokumentiert, die Zeitmessung mit Beginn der arteriovenösen Stauung gestartet. Nach zwei Minuten erfolgte die intravenöse Gabe eines Signalverstärkers als Bolus (2,5 ml SonoVue®) über eine Venenverweilkanüle in die Vene des nicht-gestauten Armes, 30 Sekunden später – unter Annahme einer nun gleichmäßig eingetretenen Verteilung des Kontrastmittels bei Aussparung des Studienarmes – die möglichst rasche und komplette Öffnung der Blutdruckmanschette. Zeitgleich mit Lösen der Stauung wurde die arterielle, parenchymatöse und venöse Einflusskinetik mittels Cadence® Pulse Sequencing Mode (CPS) des Acuson Sequoia S512 Ultraschallgerätes (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA; Einstellungen: Sendeleistung –12 dB, Mechanischer Index 0,5, Frequenz 7,0 MHz) ermittelt, die Datensequenzen (8 Querschnittsbilder/sec) als kontinuierlicher

Videoclip von fünfzehn Sekunden Dauer aufgenommen. Sieben Minuten nach Ischämiebeginn erfolgte – ohne vorherige Stauung des Armes – die Gabe eines zweiten Kontrastmittelbolus von 2,5 ml SonoVue® und fünfzehn Sekunden später auch hier die Darstellung der Einflusskinetik bei gleichzeitiger Sicherung der Daten (15-sekündige Farbbild-Videsequenz). Zwischen Öffnen der Blutdruckmanschette und Beginn der zweiten Messung vergingen insgesamt 4 Minuten 45 Sekunden, dieser Zeitraum sollte ausreichen, die Perfusion des untersuchten Skelettmuskels auf sein Ruhenniveau zurückzuführen. Die Teilnehmer wurden gebeten, ihre Position zwischen erster und zweiter Messung beizubehalten. Sämtliche Perfusionsmessungen erfolgten unter gleichbleibenden Geräteeinstellungen durch denselben Untersucher. Dieser war bezüglich der anamnestisch gewonnenen Angaben und dem erhobenen körperlichen Status der Studienteilnehmer geblindet. Um die Lokalisation der Perfusionsmessungen zu verdeutlichen, wird in *Abbildung 12* ein Oberarmquerschnitt auf Messhöhe einem im Rahmen der Perfusionsmessungen erstellten Ultraschallbild [siehe *Abbildung 13*] gegenübergestellt. *Abbildung 14* stellt den zeitlichen Ablauf der Perfusionsmessungen dar.



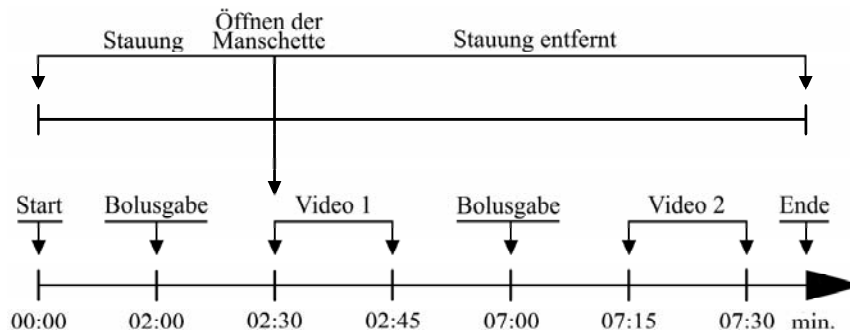
**Abbildung 12**



**Abbildung 13**

**Abbildung 12** Anatomische Darstellung eines Oberarmquerschnittes auf Höhe des Muskelbauches des M. biceps brachii. Modifiziert nach Benninghoff et Drenckhahn (Anatomie, 2002) [13]. Der Bereich innerhalb des eingezeichneten Kästchens entspricht annäherungsweise dem gewählten Ultraschallausschnitt rechts.

**Abbildung 13** Ultraschallbild eines Oberarmquerschnittes. Dargestellt wird die Perfusion (hell) innerhalb des Muskelparenchyms des M. biceps brachii, der A. brachialis und der Vv. brachiales während reaktiver Hyperämie (späte Anflutungsphase).



**Abbildung 14** Graphische Darstellung der Perfusionsmessungen.

### 3.5.7 Evaluation von Nebenwirkungen

Die Teilnehmer wurden darauf hingewiesen, eventuell auftretende Nebenwirkungen unverzüglich bereits während der Untersuchung zu äußern. Eine gezielte Nachfrage und Dokumentation erfolgte jeweils 60 Sekunden nach Kontrastmittelgabe.

### 3.5.8 Evaluation des Schmerzempfindens

Direkt im Anschluss an die Perfusionsmessungen wurde von jedem Studienteilnehmer das subjektive Schmerzempfinden während arteriovenöser Stauung anhand einer numerischen Analogskala (NAS 1-10, NAS 1: Kein Schmerz/NAS 10: Maximaler Schmerz) erfragt und dokumentiert.

### 3.5.9 Auswertung der studienbezogenen Daten

Die Auswertung der gewonnenen Daten erfolgt unter Berücksichtigung der hierfür verwendeten Mittel in den *Abschnitten 4.1.1–4.1.10*.

## 3.6 Mathematische und statistische Auswertung

Die während der Perfusionsmessungen gewonnenen kontinuierlichen Farbbild-Videosequenzen (DICOM-Format) wurden von dem verwendeten Speichermedium (magneto-optische Diskette, Mo) auf einen Personal Computer übertragen, anonymisiert und mit Hilfe einer handelsüblichen DicomView (DicomWorks, Version 1.3.5, [www.Dicomworcs.com](http://www.Dicomworcs.com)) in Farb-Serienbilder (BMP-Format) mit einer Bildwiederholrate von acht Bildern pro Sekunde konvertiert. In einem zweiten Schritt erfolgte mittels einer in der Arbeitsgruppe entwickelten Software (Autor: Peter Bruncker, Neurologische Klinik der Charité) die Konvertierung der Farbwert- in Grauwert-Serien-

bilder; letztere dienten mit Hilfe manuell platzierter Gebiete von Interesse (Arterie, Parenchym, Vene) der anschließenden Erstellung von Zeitintensitätskurven aus dem jeweils durch Kontrastmittelanflutung bedingten Grauwertanstieg. Zur Reduktion der Einzelwertstreuung erfolgte eine Kurvenglättung mittels Polynomfunktion (Polynomgrad 10). Die erstellten Kurven dienten als Ausgangspunkt für eine weitere mathematische Auswertung unter Zuhilfenahme des Kalkulationsprogrammes Matlab® (Version 5,3 von The MathWorks, Inc.), mit dessen Hilfe jeweils für den arteriellen, parenchymatösen und venösen Kontrastmittelverlauf vier unterschiedliche Parameter ermittelt wurden: 1. Grundlinienwert in relativen Intensitätseinheiten, 2. Startpunkt der Kontrastmittelanflutung in Sekunden, 3. Zeitspanne zwischen Kontrastmittelanflutung und maximalem Signalintensitätsanstieg in Sekunden, 4. Maximaler Signalintensitätsanstieg in relativen Intensitätseinheiten. Die anschließende statistische Auswertung gewonnener Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows, Version 12.0. SPSS, Inc. Die statistische Signifikanz zwischen zwei oder mehreren unabhängigen Gruppen mit nicht normalverteilten Daten wurde hierbei mit dem Test nach Kruskal-Wallis geprüft; die Übereinstimmung zweier Verteilungen mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests (beide Tests nicht-parametrisch). Zur Prüfung der statistische Signifikanz beider Perfusionsmessungen (reaktive Hyperämie versus Ruhemessung) diente der Wilcoxon-Test (nicht-parametrisch). Als signifikant galt ein Unterschied bei asymptotischer bzw. exakter Signifikanz  $p < 0,05$ . Die Abhängigkeit zweier nicht normalverteilter Daten wurde mit Hilfe des nichtparametrischen Korrelationskoeffizienten nach Spearman geprüft; eine Alterskorrelation hinsichtlich der Perfusionsparameter durchgeführt. Angaben im anschließenden Ergebnisteil erfolgen jeweils als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, am Ende eines jeden Abschnittes fasst eine Tabelle die Ergebnisse zusammen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Datenauswertung

#### 4.1.1 Untersuchungskollektiv

Das Untersuchungskollektiv setzte sich zusammen aus 16 muskelgesunden Probanden (MG, mittleres Alter:  $50 \pm 8$  Jahre, Bereich: 33–66 Jahre, 11 Frauen, 5 Männer) und 30 Patienten mit einer gesicherten Muskelerkrankung (MK, mittleres Alter:  $55 \pm 12$  Jahre, Bereich: 26–74 Jahre, 12 Frauen, 18 Männer). 13 Patienten hatten eine Proximale Myotone Myopathie (PROMM, mittleres Alter:  $54 \pm 12$  Jahre, Bereich: 36–71 Jahre, 7 Frauen, 6 Männer), acht Patienten eine Mitochondriomyopathie (MMP, mittleres Alter:  $53 \pm 8$  Jahre, Bereich: 44–71 Jahre, 5 Frauen, 3 Männer), sechs Patienten eine Einschlusskörpermyositis (EKM, mittleres Alter:  $67 \pm 7$  Jahre, Bereich: 57–74 Jahre, 0 Frauen, 6 Männer), zwei Patienten eine Polymyositis (PM, mittleres Alter:  $53 \pm 9$  Jahre, Bereich: 47 und 59 Jahre, 0 Frauen, 2 Männer) und ein Patient eine Dermatomyositis (DM, 26 Jahre, männlich). Alle 46 potentiellen Studienteilnehmer entsprachen den Einschlusskriterien bei Abwesenheit von Ausschlusskriterien und konnten an der Ultraschalluntersuchung teilnehmen.

**Tabelle 3 Zusammenfassende Darstellung des Untersuchungskollektivs**

	<b>MG</b>	<b>MK</b>	<b>PROMM</b>	<b>MMP</b>	<b>EKM</b>	<b>PM</b>	<b>DM</b>
<b>Anzahl insgesamt</b>	16	30	13	8	6	2	1
<b>Anzahl Frauen/Männer</b>	69/31%	40/60%	54/46%	62/38%	-/100%	-/100%	-/100%
<b>Alter (Jahre)</b>	50	55	54	53	67	53	26
<b>Standardabweichung</b>	8	12	12	8	7	9	-
<b>Bereich</b>	33–66	26–74	36–71	44–71	57–74	47–59	-

#### 4.1.2 Auswertung anamnestisch gewonnener Informationen

MG (n = 16): Die Auswertung der Daten muskelgesunder Probanden ergab einen Body-Mass-Index von  $23 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup> (Bereich: 21–29 kg/m<sup>2</sup>). 14 Teilnehmer waren Rechts- (87 %), zwei Linkshänder (13 %). Sieben Personen (44 %) konsumierten regelmäßig Nikotin. Bei zwei Probanden (13 %) bestand eine arterielle Hypertonie, eine Person (6 %) berichtete von erhöhten Blutfettwerten. Ein Diabetes mellitus, Gerinnungsstörungen, kardiale oder neurologische Er

krankungen wurden verneint. Ein Teilnehmer (6 %) gab das Vorliegen einer einseitigen Bicepssehnenentzündung – kontralateral zur Perfusionsmessseite gelegen – an. Zwei Probanden (13 %) hatten eine Allergie. Neun Probanden (56 %) berichteten, sich regelmäßig sportlich zu betätigen; jeweils vier mit geringer und vier mit mittlerer Intensität. Ein Proband (6 %) war Kraftsportler. Zwei Teilnehmer (13 %) erhielten Physiotherapie. Fünf Personen (31 %) gaben eine regelmäßige Medikamenteneinnahme an. Präparate mit durchblutungsändernden Eigenschaften befanden sich darunter nicht. Niemand benötigte Unterstützung beim Gehen auf ebener Erde oder beim Treppensteigen. Niemand war auf einen Rollstuhl angewiesen.

MK (n = 30): Der Body-Mass-Index der Gesamtgruppe muskelerkrankter Patienten betrug  $24 \pm 3 \text{ kg/m}^2$  (Bereich: 19–28  $\text{kg/m}^2$ ). Alle Teilnehmer waren Rechtshänder. Sieben Patienten (23 %) konsumierten regelmäßig Nikotin. Bei acht Personen (27 %) war eine arterielle Hypertonie, bei vier Personen (13 %) ein Diabetes mellitus bekannt. Zwölf Patienten (40 %) hatten eine Hyperlipidämie, bei einem Patienten (3 %) bestand eine Gerinnungsstörung. Kardiale Erkrankungen waren bei drei (10 %), neurologische bei zwei Teilnehmern (7 %) bekannt. 27 Patienten (90 %) nahmen regelmäßig Medikamente ein. Keines der angegebenen Präparate wies durchblutungsändernde Eigenschaften auf. Zwölf Personen (40 %) waren Allergiker. Elf Personen (37 %) gaben an, sich regelmäßig sportlich zu betätigen – acht Patienten mit geringem und drei Patienten mit mittlerem Kraftaufwand. Physiotherapie erhielten sieben der Teilnehmer (23 %). Vom Beginn krankheitsbedingter körperlicher Beschwerden bis hin zur endgültigen Diagnosestellung vergingen  $5,7 \pm 5,1$  Jahre (Bereich: 0,5–32 Jahre); 28 Erkrankte (93 %) suchten hierbei bereits im ersten Jahr nach Auftreten muskulärer Symptome einen Arzt auf. 26 Patienten (87 %) fühlten sich durch ihre Erkrankung in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Als hauptsächliche Beschwerdelokalisation nannten sie folgende: Oberarme (21 Patienten, 70 %), Oberschenkel (23 Patienten, 77 %), Schluckmuskulatur (3 Patienten, 10 %), Brust-Bauchbereich (1 Patient, 3 %), Schultergürtel (1 Patient, 3 %), Hüfte (1 Patient, 3 %), Unterschenkel (1 Patient, 3 %) und Hände (1 Patient, 3 %). Unterstützung beim Gehen auf ebener Erde benötigten vier (13 %), beim Steigen von Treppenstufen sieben Personen (23 %). Auf einen Rollstuhl war keiner der Patienten angewiesen.

PROMM (n = 13): Die Auswertung der Body-Mass-Indices der Patienten mit Proximaler Myotoner Myopathie ergab einen Wert von  $25 \pm 3 \text{ kg/m}^2$  (Bereich: 20–28  $\text{kg/m}^2$ ). Drei Patienten (23 %) waren Raucher. Bei zwei Teilnehmern (15 %) bestand eine arterielle Hypertonie, eben-

falls bei zwei Teilnehmern (15 %) ein Diabetes mellitus. Von erhöhten Blutfettwerten berichteten fünf Personen (39 %). Ein Patient (8 %) gab eine Gerinnungsstörung, ein weiterer (8 %) eine neurologische Erkrankung an. Kardiale Erkrankungen wurden verneint. Zwölf Patienten (92 %) nahmen regelmäßig Medikamente ein, durchblutungsändernde Präparate waren nicht darunter. Sechs Patienten (46 %) hatten eine Allergie. Sich regelmäßig sportlich zu betätigen, gaben fünf Patienten (39 %) an; zwei mit geringem, drei mit mittlerem Kraftaufwand. Drei Patienten (23 %) erhielten regelmäßig Physiotherapie. Es vergingen  $8,6 \pm 9,4$  Jahre (Bereich: 2–32 Jahre), bis nach Symptombeginn die endgültige Diagnose gestellt wurde. Zwölf Patienten (85 %) suchten bereits im ersten Jahr aufgrund muskulärer Beschwerden einen Arzt auf. Eingeschränkt durch ihre Erkrankung fühlten sich zwölf Patienten (92 %) und nannten folgende hauptsächliche Beschwerdelokalisationen: Oberarme (10 Patienten, 77 %), Oberschenkel (10 Patienten, 77 %), Unterschenkel (1 Patient, 8 %), Brust- Bauchbereich (1 Patient, 8 %), Schluckmuskulatur (1 Patient, 8 %). Hilfe beim Gehen auf ebener Erde und beim Treppensteigen benötigte einer der Patienten (8 %).

MMP (n = 8): Der Body-Mass-Index der Patienten mit Mitochondriomyopathie betrug  $23 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup> (Bereich: 20–28 kg/m<sup>2</sup>). Ein Patient (13 %) war Raucher. Bei zwei Teilnehmern (25 %) bestand eine arterielle Hypertonie, drei Teilnehmer (38 %) gaben erhöhte Blutfettwerte, zwei Patienten (25 %) eine kardiale und ein Patient (13 %) eine neurologische Erkrankung an. Ein Diabetes mellitus oder Gerinnungsstörungen wurden verneint. Sieben Patienten (88 %) nahmen regelmäßig Medikamente ein, durchblutungsändernde Präparate fanden sich nicht darunter. Allergien gaben vier Patienten (50 %) an. Drei Personen (38 %) gingen einer regelmäßigen sportlichen Aktivität nach; alle mit geringem körperlichem Kraftaufwand. Zwei Patienten (25 %) erhielten Physiotherapie. Vom Beginn muskulärer Symptome bis hin zur endgültigen Diagnosestellung vergingen  $11,9 \pm 10,2$  Jahre (Bereich: 1–25 Jahre); alle Patienten suchten bereits im ersten Jahr einen Arzt auf. Durch ihre Erkrankung fühlten sich sechs Patienten (75 %) in ihrer Lebensqualität eingeschränkt und nannten als hauptsächliche Beschwerdelokalisationen Oberarme (6 Patienten, 75 %), Oberschenkel (6 Patienten, 75 %), Schultergürtelbereich (1 Patient, 13 %) und Schluckmuskulatur (1 Patient, 13 %). Ein Patient (13 %) benötigte Hilfe beim Gehen auf ebener Erde, zwei Patienten (25 %) beim Treppensteigen.

EKM (n = 6): Patienten mit Einschlusskörpermyositis hatten einen Body-Mass-Index von  $26 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup> (Bereich: 24–28 kg/m<sup>2</sup>). Ein Patient (17 %) konsumierte regelmäßig Nikotin. Eine arterielle Hypertonie bestand bei drei (50 %), ein Diabetes mellitus bei zwei (33 %) und erhöhte

Blutfettwerte bei drei Teilnehmern (50 %). Kardiale Erkrankungen waren bei einem Patienten (17 %) bekannt. Neurologische Erkrankungen oder Gerinnungsstörungen wurden verneint. Fünf Patienten (83 %) nahmen regelmäßig Medikamente ein, durchblutungsändernde Präparate waren nicht darunter. Zwei Personen (33 %) waren Allergiker. Einer regelmäßigen sportlichen Aktivität gingen drei Teilnehmer (50 %) nach; alle mit geringem Kraftaufwand. Zwei Personen (33 %) erhielten Physiotherapie. Zwischen dem Beginn muskulärer Beschwerden und der endgültigen Diagnosestellung vergingen  $7,2 \pm 10,3$  Jahre (Bereich: 1–28 Jahre); sechs Patienten (83 %) suchten bereits im ersten Jahr einen Arzt auf. Alle Patienten fühlten sich durch ihre Erkrankung in ihrer Lebensqualität eingeschränkt und nannten als hauptsächliche Beschwerdelokalisationen Oberschenkel (6 Patienten, 100 %), Oberarme (4 Patienten, 67 %), Hände (1 Patient, 17 %) und Schluckmuskulatur (1 Patient, 17 %). Hilfe beim Gehen auf ebener Erde benötigten zwei (33 %), beim Treppensteigen vier Patienten (67 %).

PM (n = 2): Der Body-Mass-Index der Patienten mit Polymyositis betrug  $26 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup> (Werte: 23 kg/m<sup>2</sup>, 28 kg/m<sup>2</sup>). Ein Teilnehmer war Raucher (50 %). Ein Patient (50 %) gab eine arterielle Hypertonie, ein Patient (50 %) eine Hyperlipidämie an. Ein Diabetes mellitus, Gerinnungsstörungen, kardiale oder neurologische Erkrankungen wurden verneint. Eine regelmäßige Medikamenteneinnahme bestätigten beide Patienten, durchblutungsändernde Präparate fanden sich nicht darunter. Allergien bestanden nicht. Keiner der Teilnehmer ging einer regelmäßigen sportlichen Aktivität nach oder erhielt Physiotherapie. Der Zeitraum zwischen Beginn muskulärer Symptome und Diagnosestellung betrug  $0,8 \pm 0,4$  Jahre (Werte: 6 Monate, 1 Jahr); beide Patienten suchten bereits im ersten Jahr ihrer Beschwerden einen Arzt auf. Einer der Patienten (50 %) fühlte sich in seiner Lebensqualität eingeschränkt; als hauptsächliche Beschwerdelokalisation gab er Hüfte und Oberschenkel an. Niemand benötigte Hilfe beim Gehen auf ebener Erde oder Treppensteigen.

DM (n = 1): Der an der Perfusionsstudie teilnehmende Patient mit Dermatomyositis wies einen Body-Mass-Index von 19 kg/m<sup>2</sup> auf. Er war Raucher. Eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, erhöhte Blutfettwerte, Gerinnungsstörungen, kardiologische oder neurologische Erkrankungen wurden verneint. Der Patient gab eine regelmäßige Medikamenteneinnahme an, durchblutungsändernde Präparate waren nicht darunter. Allergien waren ihm nicht bekannt. Einer regelmäßigen sportlichen Betätigung ging er nicht nach, auch erhielt er keine Physiotherapie. In seiner Lebensqualität fühlte er sich nicht eingeschränkt. Hilfe beim Gehen auf ebener Ebene und Treppensteigen benötigte er nicht. Beschwerden gab der Patient überwiegend im Bereich der



Oberarme an. Kurz nach Beginn muskulärer Symptome suchte er einen Arzt auf; etwa sechs Monate später wurde die Diagnose gestellt.

**Tabelle 4 Auswertung der anamnestisch erhobenen Daten**

	<b>MG (n=16)</b>	<b>MK (n=30)</b>	<b>PROMM (n=13)</b>	<b>MMP (n=8)</b>	<b>EKM (n=6)</b>	<b>PM (n=2)</b>	<b>DM (n=1)</b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) Minimum–Maximum</b>	23 21–29	24 19–28	25 20–28	23 20–28	26 24–28	26 23–28	19 -
<b>Rechts/Linkshänder</b>	87/13%	100/-%	100/-%	100/-%	100/-%	100/-%	100/-%
<b>Raucher</b>	44%	77%	77%	88%	83%	50%	100%
<b>Arterielle Hypertonie</b>	13%	27%	15%	25%	50%	50%	-
<b>Hyperlipidämie</b>	6%	40%	39%	38%	50%	50%	-
<b>Diabetes mellitus</b>	-	13%	15%	-	33%	-	-
<b>Gerinnungsstörungen</b>	-	3%	8%	-	-	-	-
<b>Kardiale Erkrankungen</b>	-	10%	-	25%	17%	-	-
<b>Neurologische Erkrankungen</b>	-	7%	8%	13%	-	-	-
<b>Allergien</b>	13%	40%	46%	50%	33%	-	-
<b>Sportliche Betätigung</b>	56%	37%	39%	38%	50%	-	-
<b>Physiotherapie</b>	13%	23%	23%	25%	33%	-	-
<b>Diagnosezeit (Jahre) Bereich</b>	-	5,7 0,5–32	8,6 (2-32)	11,9 (1-25)	7,2 (1-28)	0,8 (0,5-1)	0,5 -
<b>Eingeschränkte Lebensqualität</b>	-	87%	92 %	75%	100%	50%	-
<b>Hilfe beim Gehen nötig</b>	-	13%	8%	13%	33%	-	-
<b>Hilfe beim Treppensteigen nötig</b>	-	23%	8%	25%	67%	-	-

Mit Ausnahme des BMI und der Diagnosezeit beziehen sich alle Angaben auf die Anzahl der Studienteilnehmer. Für eine detaillierte Auflistung kardialer, neurologischer und weiterer Erkrankungen sowie Allergien siehe *Anhang 3*

**Tabelle 5 Hauptsächliche Beschwerdelokalisation muskelerkrankter Patienten**

	<b>MK (n=30)</b>	<b>PROMM (n=13)</b>	<b>MMP (n=8)</b>	<b>EKM (n=6)</b>	<b>PM (n=2)</b>	<b>DM (n=1)</b>
<b>Oberarme</b>	70%	77%	75%	67%	-	100%
<b>Oberschenkel</b>	77%	77%	75%	100%	50%	-
<b>Schluckmuskulatur</b>	10%	8%	13%	17%	-	-
<b>Brust-Bauchbereich</b>	3%	8%	-	-	-	-
<b>Schultergürtel</b>	3%	-	13%	-	-	-
<b>Hüfte</b>	3%	-	-	-	50%	-
<b>Unterschenkel</b>	3%	8%	-	-	-	-
<b>Hände</b>	3%	-	-	17%	-	-

### 4.1.3 Probanden- und patientenbezogene Daten

MG (n = 16): Der systolische Blutdruck muskelgesunder Probanden betrug  $139 \pm 17$  mmHg (Bereich: 118–177 mmHg), der diastolische  $93 \pm 13$  mmHg (Bereich: 71–106 mmHg) und die Pulsfrequenz  $83 \pm 15$ /min (Bereich: 54–116/min). Der Oberarmumfang maß  $28 \pm 3$  cm (Bereich: 24–32 cm). Der Muskeltonus war bei allen Teilnehmern regelrecht und alle Probanden wiesen eine maximale Muskelkraft von 5 BMRC bei Armbeugung im Ellenbogengelenk auf.

MK (n = 30): Die Gesamtgruppe muskelerkrankter Teilnehmer wies einen Blutdruck von  $133 \pm 22$  mmHg (Bereich: 74–189 mmHg) systolisch und  $86 \pm 15$  mmHg (Bereich: 49–110 mmHg) diastolisch auf; die Pulsfrequenz betrug  $81 \pm 17$ /min (Bereich: 44–109/min). Der Oberarmumfang maß  $28 \pm 3$  cm (Bereich: 24–36 cm). Ein Patient zeigte einen erhöhten Muskeltonus (3 %). Bei 27 Teilnehmern (90 %) betrug die maximale Muskelkraft bei Beugung im Ellenbogengelenk 5 BMRC, bei drei Teilnehmern (10 %) 4 BMRC.

PROMM (n = 13): Der Blutdruck betrug bei den an Proximaler Myotoner Myopathie erkrankten Teilnehmern  $126 \pm 22$  mmHg (Bereich: 74–148 mmHg) systolisch und  $81 \pm 16$  mmHg (Bereich: 49–102 mmHg) diastolisch. Der Puls maß  $81 \pm 9$ /min (Bereich: 49–102/min), der Oberarmumfang  $28 \pm 3$  cm (Bereich: 25–36 cm). Der Muskeltonus war bei allen Patienten regelrecht bei einer maximalen Kraftentwicklung von 5 BMRC bei Beugung im Ellenbogengelenk.

MMP (n = 8): Der systolische Blutdruck der Patienten mit Mitochondriomyopathie maß  $143 \pm 26$  mmHg (Bereich: 116–189 mmHg) und diastolisch  $91 \pm 11$  mmHg (Bereich: 71–110 mmHg). Die Pulsfrequenz betrug  $94 \pm 17$ /min (Bereich: 69–116/min), der Oberarmumfang maß  $27 \pm 3$  cm (Bereich: 24–30 cm). Der Muskeltonus zeigte sich bei allen Patienten regelrecht. Fünf Teilnehmer (88 %) wiesen bei Beugung im Ellenbogengelenk eine maximale Kraftentwicklung von 5 BMRC, ein Teilnehmer (13 %) von 4 BMRC auf.

EKM (n = 6): Die Teilnehmer mit Einschlusskörpermyositis zeigten einen Blutdruck von  $136 \pm 20$  mmHg (Bereich: 110–150 mmHg) systolisch und  $93 \pm 16$  mmHg (Bereich: 70–109 mmHg) diastolisch. Die Pulsfrequenz betrug  $76 \pm 23$ /min (Bereich: 44–101/min). Der Oberumfang maß  $28 \pm 3$  cm (Bereich: 25–29 cm). Bei einem Patienten (17 %) zeigte sich der Muskeltonus erhöht. Die maximal aufwendbare Kraft bei Beugung im Ellenbogengelenk maß bei vier Teilnehmern (67 %) 5 BMRC, bei zwei Teilnehmern (33 %) 4 BMRC.

**PM (n = 2):** Die Untersuchung der Patienten mit Polymyositis ergab folgende Werte: Systolischer Blutdruck  $130 \pm 0$  mmHg (Werte: 130 mmHg, 130 mmHg), diastolischer Blutdruck  $90 \pm 14$  mmHg (Werte: 80 mmHg, 100 mmHg), Pulsfrequenz  $80 \pm 28$ /min (Werte: 60/min, 100/min). Der Oberarm maß  $30 \pm 1$  cm (Werte: 29 cm, 30 cm), der Muskeltonus zeigte sich bei beiden Teilnehmern regelrecht. Die maximal aufwendbare Kraft bei Beugung im Ellenbogengelenk betrug 5 BMRC.

**DM (n = 1):** Bei dem Teilnehmer mit Dermatomyositis ergaben sich folgende Werte: Blutdruck systolisch 120 mmHg, Blutdruck diastolisch 75 mmHg, Pulsfrequenz 80/min, Oberarmumfang 27 cm. Der Muskeltonus zeigte sich regelrecht und die maximal aufwendbare Kraft bei Beugung im Ellenbogengelenk betrug 5 BMRC.

**Tabelle 6 Zusammenfassende Darstellung der durch körperliche Untersuchung erhobenen Daten**

	<b>MG (n=16)</b>	<b>MK (n=30)</b>	<b>PROMM (n=13)</b>	<b>MMP (n=8)</b>	<b>EKM (n=6)</b>	<b>PM (n=2)</b>	<b>DM (n=1)</b>
<b>RR systolisch (mmHg)</b>	139	133	126	143	136	130	120
<b>Standardabweichung</b>	17	22	22	26	20	-	-
<b>Bereich</b>	118–177	74–189	74–148	116–189	110–150	130	-
<b>RR diastolisch (mmHg)</b>	93	86	81	91	93	90	75
<b>Standardabweichung</b>	13	15	16	11	16	14	-
<b>Bereich</b>	71–106	49–110	49–102	71–110	70–109	80–100	-
<b>Pulsfrequenz (min)</b>	83	81	81	94	76	80	80
<b>Standardabweichung</b>	15	17	9	17	23	28	-
<b>Bereich</b>	54–116	44–109	49–102	69–116	44–101	60–100	-
<b>Oberarmumfang (cm)</b>	28	28	28	27	28	30	27
<b>Standardabweichung</b>	3	3	3	3	3	1	-
<b>Bereich</b>	24–32	24–36	25–36	24–30	25–29	29–30	-
<b>Veränderter Muskeltonus</b>	-	3%	-	-	17%	-	-
<b>Verminderte Krafgrad</b>	-	10%	-	13%	33%	-	-

Die Angaben des Muskeltonus und Kraftgrades beziehen sich auf die Anzahl der Studienteilnehmer

### 4.1.4 Bestimmung der Messseite

**MG (n = 16):** Der intravenöse Zugang wurde bei zwölf muskelgesunden Probanden (75 %) linksseitig, bei vier Probanden (25 %) rechtsseitig platziert. Bei allen 16 Teilnehmern lag die Venenverweilkanüle in der Armbeuge. Bei zwölf Probanden (75 %) wurden die Perfusionmessungen am rechten und bei vier Probanden (25%) am linken Arm vorgenommen. Dies entsprach

bei 14 Probanden (87 %) der dominanten und bei zwei Probanden (13 %) der nicht-dominanten Seite.

MK (n = 30): Alle muskelerkrankten Teilnehmer waren Rechtshänder. Bei 28 Patienten (93 %) wurde der intravenöse Zugang linksseitig, bei zwei Patienten (7 %, beides Patienten mit EKM) rechtsseitig platziert. Die Flexüle lag bei 22 Personen (73 %) in der Armbeuge und bei acht Personen (27 %, jeweils 3 Patienten mit PROMM, 3 Patienten mit MMP, 1 Patient mit EKM, 1 Patient mit PM) im Handrücken. Somit war es bei 28 Patienten (93 %) möglich, die Perfusionsmessungen am dominanten Arm durchzuführen. Bei zwei Patienten (7 %, beides Patienten mit EKM) hingegen fanden die Untersuchungen an der nicht-dominanten Seite statt.

**Tabelle 7 Lokalisation des intravenösen Zuganges/Bestimmung der Messseite**

	<b>MG (n=16)</b>	<b>MK (n=30)</b>	<b>PROMM (n=13)</b>	<b>MMP (n=8)</b>	<b>EKM (n=6)</b>	<b>PM (n=2)</b>	<b>DM (n=1)</b>
<b>Messseite: dominant/nicht-dominant</b>	87/13%	93/7%	100/-%	100/-%	67/33%	100/-%	100/-%
<b>Intravenöser Zugang: links/rechtsseitig</b>	75/25%	93/7%	100/-%	100/-%	67/33%	100/-%	100/-%
<b>Lokalisation: Armbeuge/Handrücken</b>	100/-%	73/27%	77/23%	62/38%	83/17%	50/50%	100/-%

### 4.1.5 Duplexsonographische Darstellung der Halsgefäße

MG (n = 16): Bei allen muskelgesunden Probanden stellten sich beide Vertebralarterien und Carotiden regelrecht dar. Stenotische Veränderungen oder Hypoplasien lagen nicht vor, ein retrograder Fluss innerhalb der Vertebralf Gefäße wurde nicht nachgewiesen.

MK (n = 30): Bei der Gesamtgruppe muskelerkrankter Patienten zeigten sich beide Carotiden regelrecht. Die Vertebralarterien waren bei 28 Patienten (93 %) orthograd, bei einem Patienten (3 %, MMP) konnte die linke, bei einem anderen (3 %, EKM) die rechte Vertebralarterie aufgrund einer Hypoplasie sonographisch nicht beurteilt werden. Eine retrograder Fluss wurde nicht nachgewiesen.

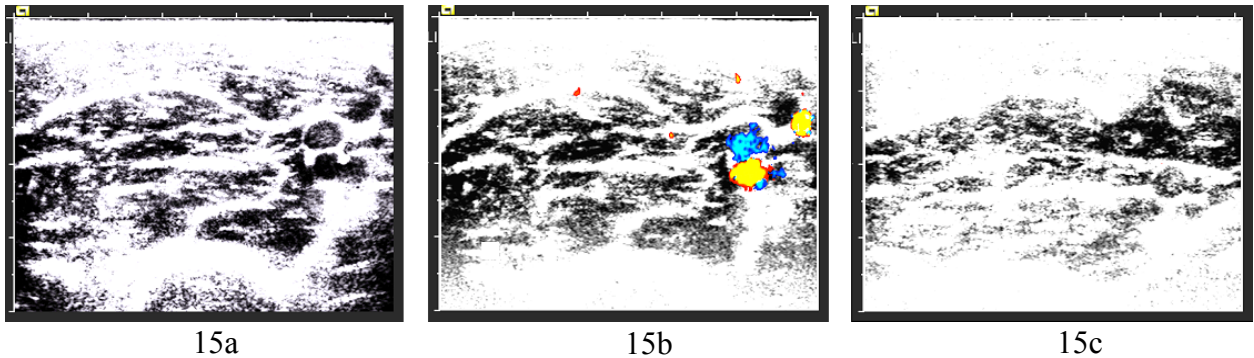
**Tabelle 8 Duplexsonographische Beurteilung der Halsgefäße: Vertebralarterien**

	MG (n=16)	MK (n=30)	PROMM (n=13)	MMP (n=8)	EKM (n=6)	PM (n=2)	DM (n=1)
<b>Orthograd/nicht beurteilbar</b>	100/-%	93/7%	100/-%	87/13%	83/17%	100/-%	100/-%

Die Angaben beziehen sich auf die Untersuchungsergebnisse der Messseite

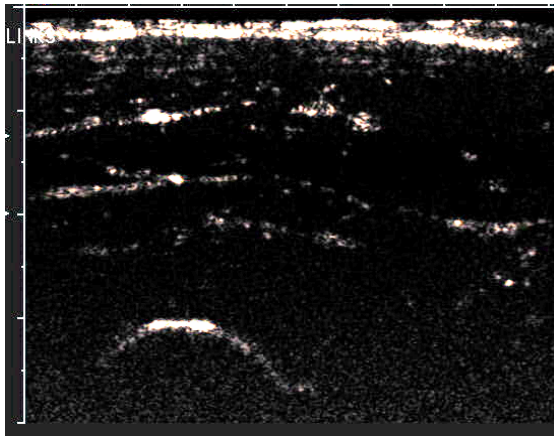
#### 4.1.6 Dokumentation des Untersuchungsablaufes

Eine detaillierte Beschreibung des Untersuchungsablaufes erfolgt im Methodenteil, *Abschnitt 3.5.6*. Die *Abbildungen 15* zeigen den stauungsbedingten Abbruch des Brachialarterien-Flusses (Ultraschall-Farbbildmodus) vor Beginn der ersten Messung. Die Kontrastmittelanflutung (arteriell, parenchymatös und venös) innerhalb des M. biceps brachii mittels Cadence Pulse Sequencing Mode ist in den *Abbildungen 16* (während reaktiver Hyperämie) und *Abbildungen 17* (unter Ruhebedingungen) dargestellt. Alle Abbildungen stammen von demselben muskelgesunden Probanden. Der Untersuchungszeitraum einschließlich Anamneseerhebung, körperlicher Untersuchung, duplexsonographischer Darstellung der Halsgefäße und Perfusionsmessungen betrug pro Studienteilnehmer etwa 30 Minuten. Die Untersuchungen wurden von keinem der Teilnehmer unterbrochen.

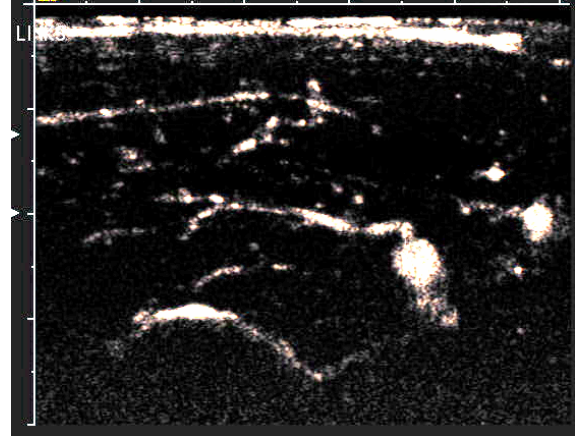


- 15a Morphologische Darstellung des Muskelgewebes vor Stauungsbeginn mittels Duplexsonographie (B-Bild).
- 15b Duplexsonographische Darstellung des arteriovenösen Flusses innerhalb des M. biceps brachii vor Stauungsbeginn (Farb-Modus); blau: A. brachialis, gelb: Vv. brachiales.
- 15c Duplexsonographische Darstellung des Flussabbruchs während arteriovenöser Stauung mittels Blutdruckmanschette (Farb-Modus); kein Nachweis eines arteriellen oder venösen Flussignals.

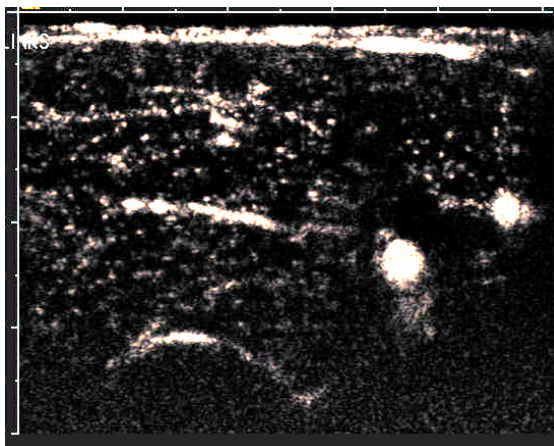
**Abbildungen 15** Duplexsonographische Kontrolle der Blutflussunterbrechung innerhalb der A. brachialis und Vv. brachiales.



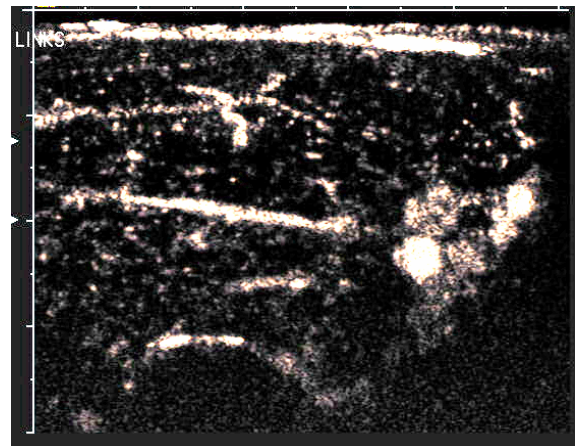
Zeitpunkt 0: Öffnen der Blutdruckmanschette  
Keine Kontrastmittelanflutung.



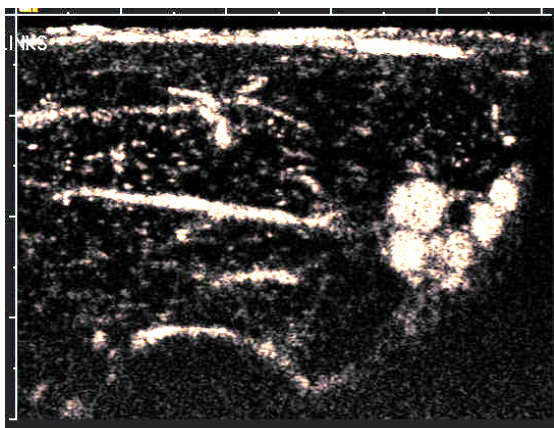
2 sec nach Öffnen der Blutdruckdruckman-  
schette: Arterielle Kontrastmittelanflutung.



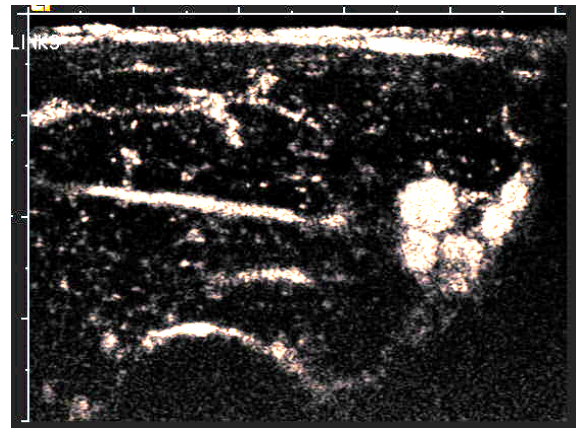
4 sec nach Öffnen der Blutdruckmanschette  
Arterielle und parenchymatöse Kontrastmittel-  
anflutung.



6 sec nach Öffnen der Blutdruckmanschette:  
Arterielle, parenchymatöse und venöse Kon-  
trastmittelanflutung.

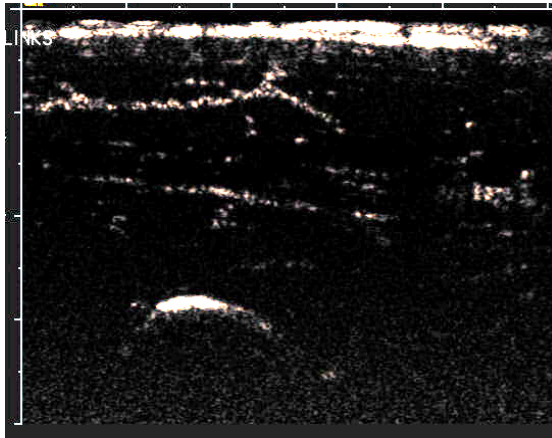


8 sec nach Öffnen der Blutdruckmanschette  
Arterielle, parenchymatöse und venöse Kon-  
trastmittelanflutung.

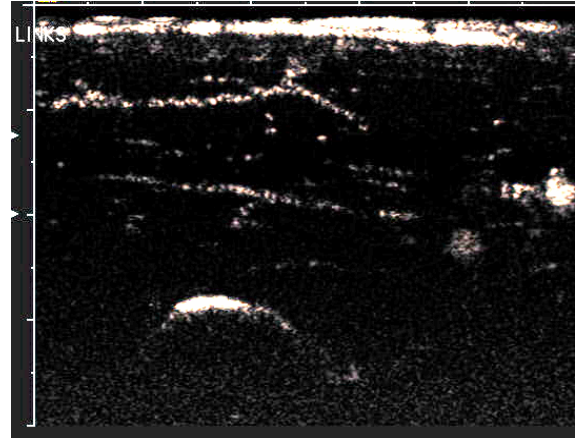


10 sec nach Öffnen der Blutdruckmanschette:  
Arterielle, parenchymatöse und venöse Kon-  
trastmittelanflutung.

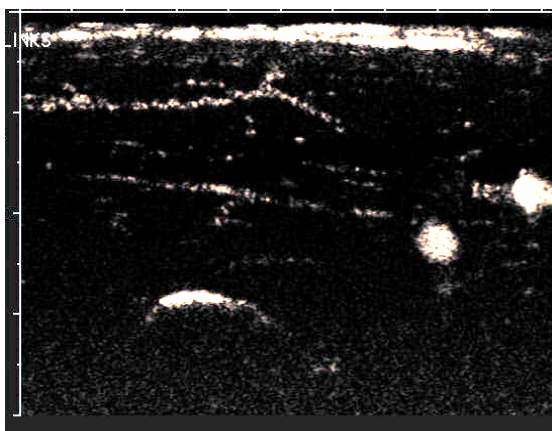
**Abbildungen 16** Kontrastmittelanflutung im Gewebe des M. biceps brachii während reaktiver Hyperämie unmittelbar nach Öffnen der Blutdruckmanschette im Zeitverlauf.



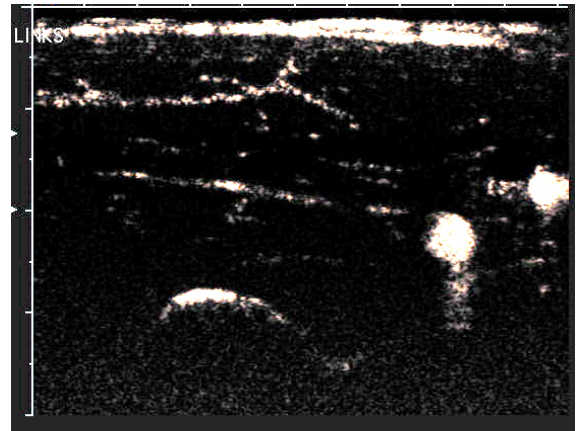
Zeitpunkt 0: Gabe des Kontrastmittelbolus ohne vorherige Stauung des Armes.



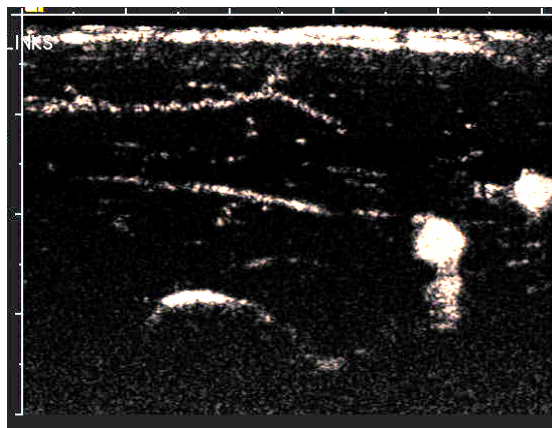
2 sec nach Gabe des Kontrastmittelbolus ohne vorherige Stauung des Armes.



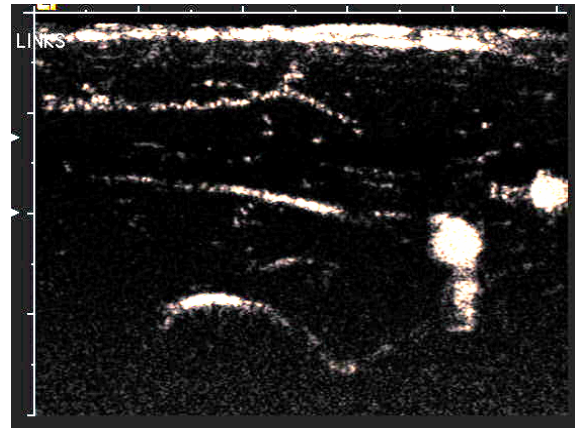
4 sec nach Gabe des Kontrastmittelbolus ohne vorherige Stauung des Armes.



6 sec nach Gabe des Kontrastmittelbolus ohne vorherige Stauung des Armes.



8 sec nach Gabe des Kontrastmittelbolus ohne vorherige Stauung des Armes.



10 sec nach Gabe des Kontrastmittelbolus ohne vorherige Stauung des Armes.

**Abbildungen 17** Kontrastmittelanflutung im Gewebe des M. biceps brachii unter Ruhebedingungen im Zeitverlauf.

#### 4.1.7 Nebenwirkungen

Keiner der Studienteilnehmer hat Nebenwirkungen durch die Kontrastmittelgabe gespürt.

#### 4.1.8 Schmerzempfinden

Muskelgesunde Probanden gaben an, während der arteriovenösen Stauung einen Schmerz in Höhe von  $4,8 \pm 2,4$  NAS (Bereich: 1–10 NAS), die Gesamtgruppe muskelerkrankter Patienten von  $3,5 \pm 2,4$  NAS (Bereich: 1– 9 NAS) empfunden zu haben.

**Tabelle 9 Schmerzempfinden während arteriovenöser Stauung anhand einer Numerischen Analogskala (NAS 1 – 10)**

	<b>MG (n=16)</b>	<b>MK (n=30)</b>	<b>PROMM (n=13)</b>	<b>MMP (n=8)</b>	<b>EKM (n=6)</b>	<b>PM (n=2)</b>	<b>DM (n=1)</b>
<b>NAS</b>	4,8	3,5	2,9	5,3	2,5	4,0	2,0
<b>Standardabweichung</b>	2,4	2,4	1,5	3,4	1,5	2,8	-
<b>Bereich</b>	1–10	1–9	1–6	1–9	1–5	2–6	-

#### 4.1.9 Perfusionsmessungen und -auswertung

Nach Überführen der Farbbild-Videsequenzen auf einen Personal-Computer und Konvertierung in Grauwert-Serienbilder war es möglich, letztere mit Hilfe einer speziellen Software (siehe *Ab-schnitt 3.6*) in der dem Videoclip entsprechenden Reihenfolge manuell durch Betätigen eines Schieberegler nacheinander anzuzeigen. Auf diese Weise erfolgte erneut eine videoähnliche Darstellung, welche zu beliebigem Zeitpunkt durch Anhalten des Reglers gestoppt werden konnte und die Bearbeitung des zuletzt gezeigten Bildes erlaubte. Anhand definierter Kriterien erfolgte die Auswahl der für die Ermittlung von Zeitintensitätskurven verwendeten Bilder. Sie dienten der Bestimmung definierter Bereiche (Gebiete von Interesse), die nach optischen Gesichtspunkten aufgesucht und in das entsprechende Grauwertbild eingezeichnet wurden.

Brachialarterie: Als Brachialarterie wurde die erste, sich in Fläche und Helligkeit deutlich von der umliegenden Umgebung abgrenzende, kreisförmige Erscheinung innerhalb des M. biceps brachii definiert. Die A. brachialis zeichnete sich gegenüber der Brachialvene durch ein deutlich schnelleres und kräftigeres Anfluten des Kontrastmittels aus. Sie wurde manuell umkreist und der farblich ausgefüllte Bereich für die Datenermittlung verwendet. Für ihre Einzeichnung diente jenes Bild, das die Brachialarterie nach Anfluten des Kontrastmittels erstmals komplett in ganzer Fläche zeigte. Erschienen zeitgleich oder unmittelbar nacheinander zwei Gebiete, welche der

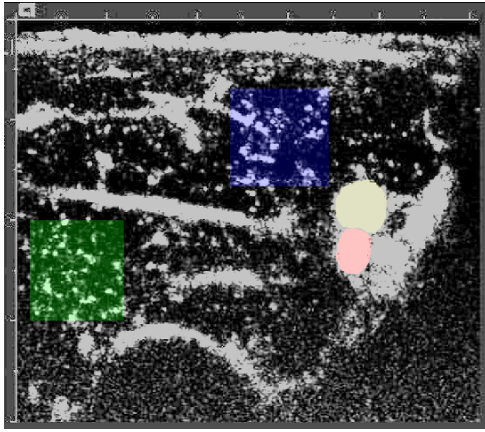


genannten Definition entsprachen, wurden beide Bereiche als Arterie definiert und die größere ausgewählt.

Parenchym: Jeweils zwei quadratische Muskelparenchym-Gebiete (2,0 x 2,0 cm) wurden nach folgenden Kriterien definiert: Innerhalb des ausgewählten Bereiches durften im Zeitverlauf keine größeren arteriellen oder venösen Gefäße (dargestellt durch das Kontrastmittel) in Erscheinung treten. Die Einzeichnung dieser Gebiete erfolgte innerhalb desjenigen Bildes, das die Kontrastmittelanflutung des Parenchyms am deutlichsten zeigte, imponierend als eine große Anzahl kleiner heller Kontrastpünktchen vor dunklem Hintergrund („Sternenhimmel“). Die Auswahl zweier Gebiete von Interesse diente einer höheren Repräsentativität im Hinblick auf die Muskelperfusion; bei der Errechnung parenchymatöser Zeitintensitätskurven ging jeweils der Mittelwert dieser beiden Gebiete ein.

Brachialvene: Definiert wurde die Brachialvene als eine der Brachialarterie folgende, sich ebenfalls deutlich durch ihre Helligkeit von der umliegenden Umgebung abhebende, kreisförmige Erscheinung, welche in ihrem Durchmesser der Brachialarterie ähnelt, zeitlich jedoch später in Erscheinung tritt und auf diese nicht so nahe folgt, als dass es sich um eine zweite Arterie handeln könnte. Die Einzeichnung der V. brachialis fand in demjenigen Bild statt, das sie nach Anfluten des Kontrastmittels als erste und erstmals in ganzer Fläche zeigte.

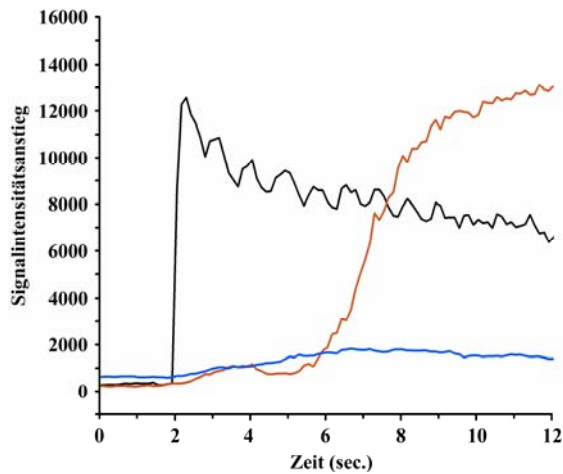
Die Bestimmung der Brachialarterie, des Parenchyms und der Vene erfolgte jeweils in unterschiedlichen Einzelbildern. Durch Betätigen des Schiebereglers wurden die nachfolgenden Bilder unter Beibehaltung der bereits eingezeichneten Gebiete angezeigt. Auf diese Weise entstand eine der *Abbildung 18* entsprechende Ansicht, welche alle vier ausgewählten Bereiche zu gleicher Zeit zeigte. Da auch bindegewebige Strukturen innerhalb des Oberarmquerschnittes hell imponierten, wurden diese gegenüber Gefäßen und Perfusion durch ihre Unveränderlichkeit (Helligkeit und Lokalisation) im zeitlichen Verlauf abgegrenzt.



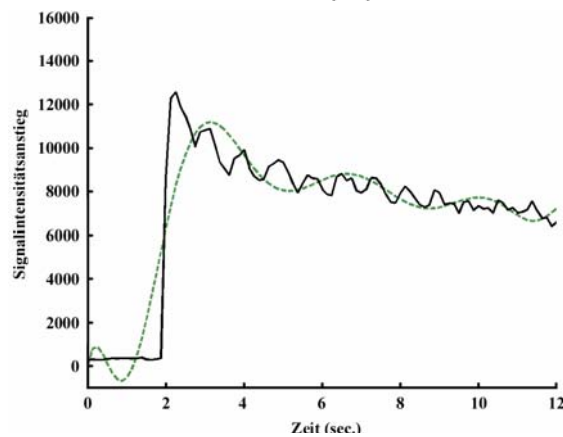
**Abbildung 18**

Manuelles Einzeichnen der Gebiete von Interesse. Kontrastmitteldarstellung; rot: der Arterie, blau/ grün: des Parenchyms, gelb: der Vene.

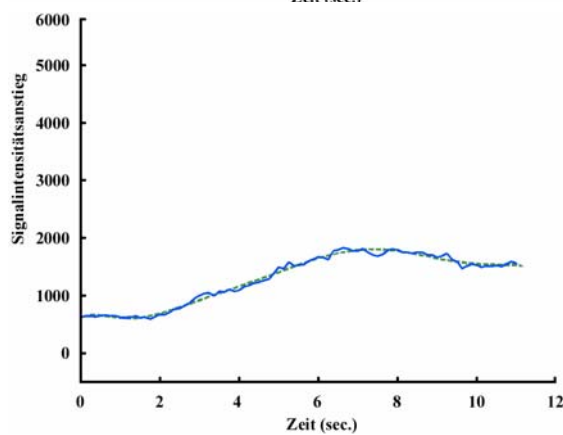
Die auf beschriebene Weise manuell platzierten Gebiete von Interesse waren Ausgangspunkt für die anschließende Erstellung von Zeitintensitätskurven, die jeweils separat für den arteriellen, parenchymatösen und venösen Fluss ermittelt wurden. Im Rahmen des Studienprotokolls konnte für jeden Teilnehmer eine solche Kurve sowohl für den arteriellen, parenchymatösen als auch venösen Fluss, während reaktiver Hyperämie und unter Ruhebedingungen erstellt werden. Nach dem Kontrastmittelvolumen zu, führte dies über eine vermehrte Anzahl heller Bildpunktchen zu einem Anstieg der Zeitintensitätskurve. Das frühe Auftreten heller Bildpunkte ging mit einem frühen Beginn des Signalintensitätsanstiegs, das Erscheinen vieler heller Bildpunktchen innerhalb kurzer Zeit mit einem steilen Verlauf der Zeitintensitätskurve einher. Im Vergleich der Zeitintensitätsverläufe zeigte sich im Rahmen reaktiver Hyperämie für die arterielle Anflutung ein schneller und steiler Anstieg mit hoher Signalintensität und eindeutig erkennbarem maximalen Signalintensitätswert. Die venöse Anflutung hingegen erfolgte später, langsamer und erreichte eine vergleichbarer Intensität. Ihr maximaler Signalintensitätswert war gut zu ermitteln, jedoch weniger deutlich erkennbar als derjenige der Arterie. Die parenchymatöse Anflutung fiel zeitlich zwischen diejenige der arteriellen und venösen Kontrastmittelkurve und zeichnete sich durch eine deutlich geringere Signalintensität und einen flachen bogenförmigen Verlauf aus. Kurven, die unter Ruhebedingungen gewonnen wurden, ähnelten im Verlauf und in der Reihenfolge ihres Auftretens denjenigen während reaktiver Hyperämie. Folgende Ausnahmen gab es: Die arterielle Kontrastmittelanflutung verlief unter Ruhebedingungen weniger steil und der parenchymatöse Fluss stellte sich überwiegend in Form von Schwankungen um die Ausgangsintensität dar, sodass parenchymatöse Perfusionsparameter unter Ruhebedingungen nicht ermittelt werden konnten. Die *Abbildungen 19* zeigen den typischen Verlauf von Zeitintensitätskurven während reaktiver Hyperämie, *Abbildungen 20* unter Ruhebedingungen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde für den parenchymatösen Fluss eine von den anderen Kurven abweichende Skalierung gewählt.



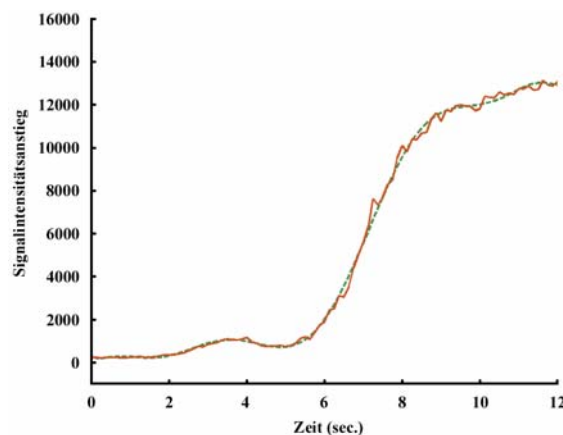
19a Durch Auswertung manuell definierter Gebiete gewonnene (Kontrastmittel-) Zeitintensitätskurven während reaktiver Hyperämie. Der kurzzeitige venöse Anstieg nach etwa zwei Sekunden beruht auf einem Bewegungsartefakt. Kurvenverlauf; schwarz: der Arterie, blau: des Parenchyms, rot: der Vene.



19b Schwarz: Während reaktiver Hyperämie gewonnene arterielle Zeitintensitätskurve. Grün: Kurve nach Polynomfilterung.



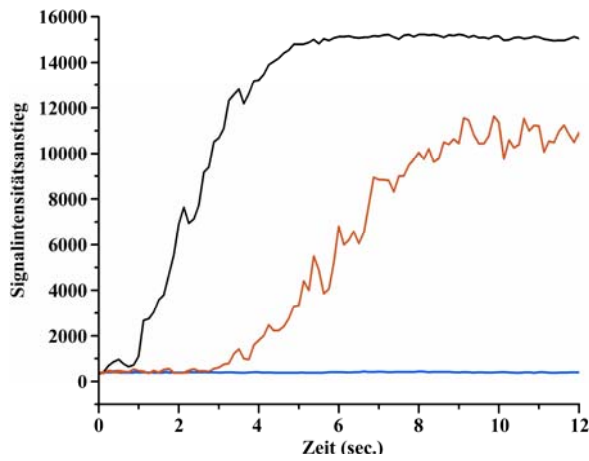
19c Blau: Während reaktiver Hyperämie gewonnene parenchymatöse Zeitintensitätskurve. Grün: Kurve nach Polynomfilterung.



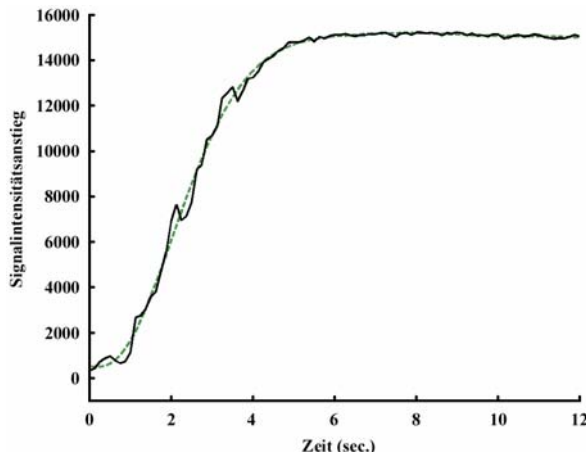
19d Rot: Während reaktiver Hyperämie gewonnene venöse Zeitintensitätskurve. Grün: Kurve nach Polynomfilterung.

**Abbildungen 19** Während reaktiver Hyperämie gewonnene Zeitintensitätskurven.

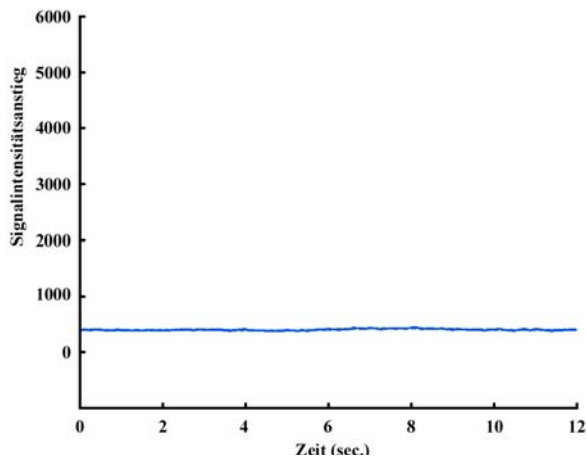
## Ergebnisse



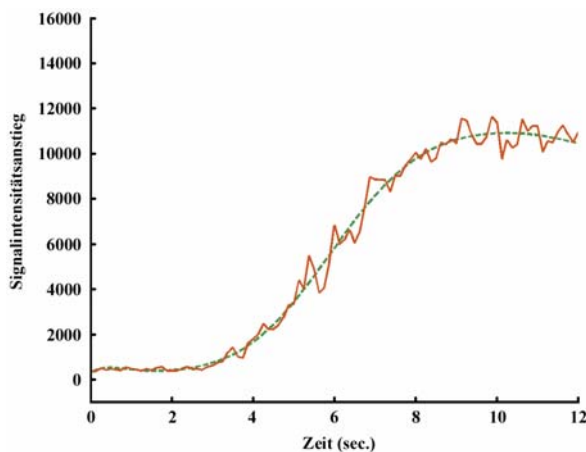
20a Durch Auswertung manuell definierter Gebiete gewonnene (Kontrastmittel-) Zeitintensitätskurven unter Ruhebedingungen. Kurvenverlauf; schwarz: der Arterie, blau: des Parenchyms, rot: der Vene.



20b Schwarz: Unter Ruhebedingungen gewonnene arterielle Zeitintensitätskurve. Grün: Kurve nach Polynomfilterung.



20c Blau: Unter Ruhebedingungen gewonnene parenchymatöse Zeitintensitätskurve. Grün: Kurve nach Polynomfilterung.



20d Rot: Unter Ruhebedingungen gewonnene venöse Zeitintensitätskurve. Grün: Kurve nach Polynomfilterung.

**Abbildungen 20** Unter Ruhebedingungen gewonnene Zeitintensitätskurven.

## 4.1.10 Perfusionsparameter

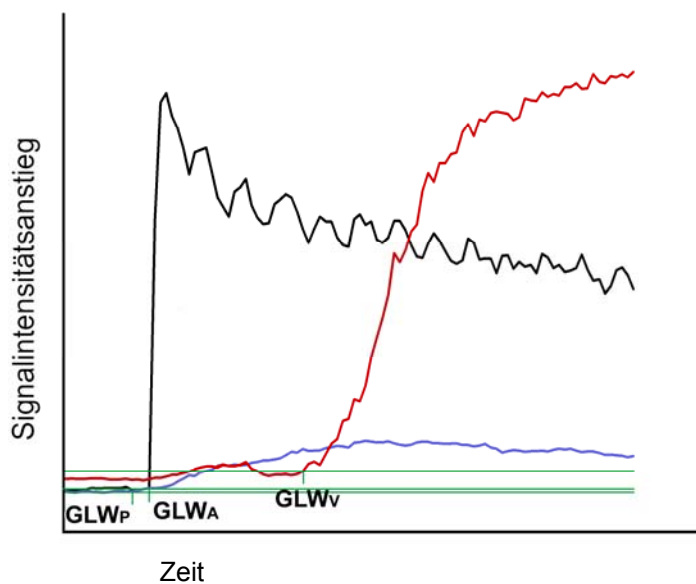
Anhand der Zeitintensitätskurven war es möglich, Perfusionsparameter zu definieren und auszuwerten; sie dienten als Grundlage für eine anschließende Analyse und wurden jeweils separat für den arteriellen, parenchymatösen und venösen Fluss ermittelt, sowohl während reaktiver Hyperämie als auch unter Ruhebedingungen.

GLW: Grundlinienwert der arteriellen ( $GLW_A$ ), parenchymatösen ( $GLW_P$ ) und venösen ( $GLW_V$ ) Kontrastmittelkurve [siehe *Abbildung 21*]. Dieser Parameter repräsentierte die Ausgangshelligkeit zu Beginn der Kontrastmittelanflutung (siehe *Abschnitt 4.1.9*) und wurde in relativen Intensitätseinheiten (RI) angegeben.

$GLW_A$ : Grundlinienwert der arteriellen Kontrastmittelkurve. Dieser Wert entsprach der arteriellen Signalintensität gegenüber der Nulllinie (Abszisse) in Lokalisation des arteriellen Startpunktes ( $SP_A$ ), angegeben in absoluten Zahlen.

$GLW_P$ : Grundlinienwert der parenchymatösen Kontrastmittelkurve. Dieser Wert entsprach der parenchymatösen Signalintensität gegenüber der Nulllinie (Abszisse) in Lokalisation des parenchymatösen Startpunktes ( $SP_P$ ), angegeben in absoluten Zahlen.

$GLW_V$ : Grundlinienwert der venösen Kontrastmittelkurve. Dieser Wert entsprach der venösen Signalintensität gegenüber der Nulllinie (Abszisse) in Lokalisation des venösen Startpunktes ( $SP_V$ ), angegeben in absoluten Zahlen.



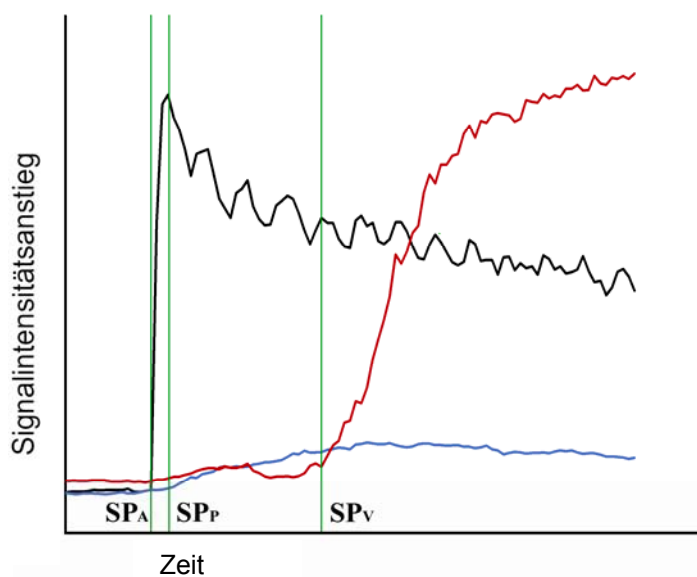
**Abbildung 21**  
Darstellung des Grundlinienwertes GLW.  
Schwarz: arteriell, blau: parenchymatös, rot:  
venös).

SP: Startpunkt der arteriellen ( $SP_A$ ), parenchymatösen ( $SP_P$ ) und venösen ( $SP_V$ ) Kontrastmittelanflutung in Sekunden [siehe *Abbildung 22*]. Dieser Parameter repräsentierte den Zeitpunkt beginnenden Kontrastmitteleintrömens in die Gefäße des untersuchten Muskelquerschnitts. Er war abhängig von der Kreislaufzeit des Patienten und – während reaktiver Hyperämie – vom Zeitpunkt der Manschettenöffnung. Um einen Bezugswert zu erhalten wurde der arterielle Startpunkt gleich „Null“ gesetzt.

$SP_A$ : Startpunkt der arteriellen Kontrastmittelanflutung in Sekunden. Dieser Wert diente als Referenz für die Ermittlung weiterer Parameter ( $SP_P$ ,  $SP_V$ ,  $ZMS_A$ ,  $ZMS_P$ ,  $ZMS_V$ ,  $\Delta SP_A - ZMS_A$ ,  $\Delta SP_A - ZMS_P$ ,  $\Delta SP_A - ZMS_V$ ) und wurde als „Zeitpunkt Null“ definiert.

$SP_P$ : Startpunkt der parenchymatösen Kontrastmittelanflutung in Sekunden, errechnet durch Subtraktion des im Rahmen derselben Messung ermittelten arteriellen Startpunktes ( $SP_A$ ).

$SP_V$ : Startpunkt der venösen Kontrastmittelanflutung in Sekunden, errechnet durch Subtraktion des im Rahmen derselben Messung ermittelten arteriellen Startpunktes ( $SP_A$ ).

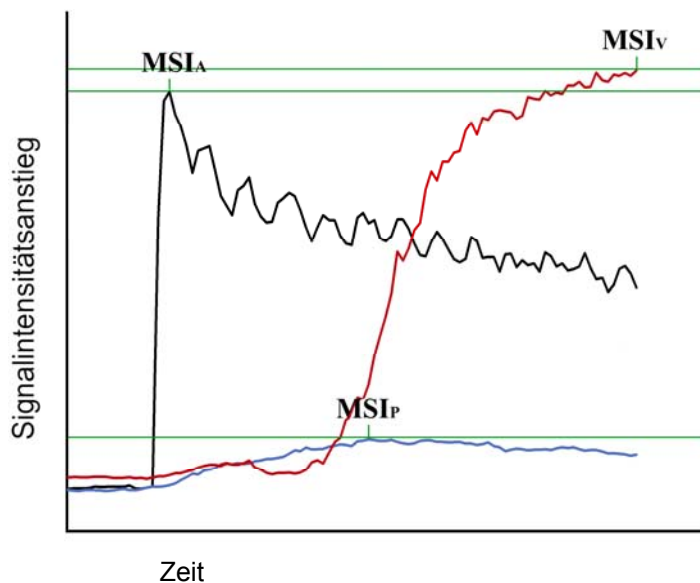


**Abbildung 22**

Darstellung des Startpunktes SP. Schwarz: arteriell, blau: parenchymatös, rot: venös.

MSI: Maximaler arterieller ( $MSI_A$ ), parenchymatöser ( $MSI_P$ ) und venöser ( $MSI_V$ ) Signalintensitätsanstieg, errechnet durch Subtraktion des entsprechenden arteriellen ( $GLW_A$ ), parenchymatösen ( $GLW_P$ ) oder venösen ( $GLW_V$ ) Grundlinienwertes [siehe *Abbildung 23*]. Dieser Parameter repräsentierte das maximale Kontrastmittelvolumen innerhalb der Gefäße und wurde in relativen Intensitätseinheiten (RI) angegeben.

- MSI<sub>A</sub>: Maximaler arterieller Signalintensitätsanstieg (MSI<sub>A</sub>), errechnet durch Subtraktion des entsprechenden arteriellen Grundlinienwertes (GLW<sub>A</sub>)
- MSI<sub>P</sub>: Maximaler parenchymatöser Signalintensitätsanstieg (MSI<sub>P</sub>), errechnet durch Subtraktion des entsprechenden parenchymatösen Grundlinienwertes (GLW<sub>P</sub>)
- MSI<sub>V</sub>: Maximaler venöser Signalintensitätsanstieg (MSI<sub>V</sub>), errechnet durch Subtraktion des entsprechenden venösen Grundlinienwertes (GLW<sub>V</sub>)



**Abbildung 23**

Darstellung des maximalen Signalintensitätsanstiegs MSI. Schwarz: arteriell, blau: parenchymatös, rot: venös.

$\Delta SP-ZMS$ : Zeit in Sekunden, die vom Beginn der arteriellen ( $SP_A$ ), parenchymatösen ( $SP_P$ ) bzw. venösen ( $SP_V$ ) Kontrastmittelanflutung bis zum Erreichen des maximalen arteriellen (MSI<sub>A</sub>), parenchymatösen (MSI<sub>P</sub>) bzw. venösen (MSI<sub>V</sub>) Signalintensitätsanstiegs (MSI) benötigt wurde: Arterie (ZMS<sub>A</sub>), Parenchym (ZMS<sub>P</sub>), Vene (ZMS<sub>V</sub>). Dieser Parameter repräsentierte die Geschwindigkeit des Kontrastmitteleinströmens und entsprach der Zeitspanne zwischen Beginn der Kontrastmittelanflutung ( $SP_{A,P,V}$ ) und maximalem Signalintensitätsanstieg (MSI<sub>A,P,V</sub>), wurde mit beiden Parametern (SP, MSI) in Beziehung gesetzt und als Zeitverlauf angegeben [siehe *Abbildungen 24*].

$\Delta SP_A-ZMS_A$ : Zeitspanne zwischen Beginn der arteriellen Kontrastmittelanflutung ( $SP_A$ ) und maximalem arteriellen Signalintensitätsanstieg (MSI<sub>A</sub>) in Sekunden.

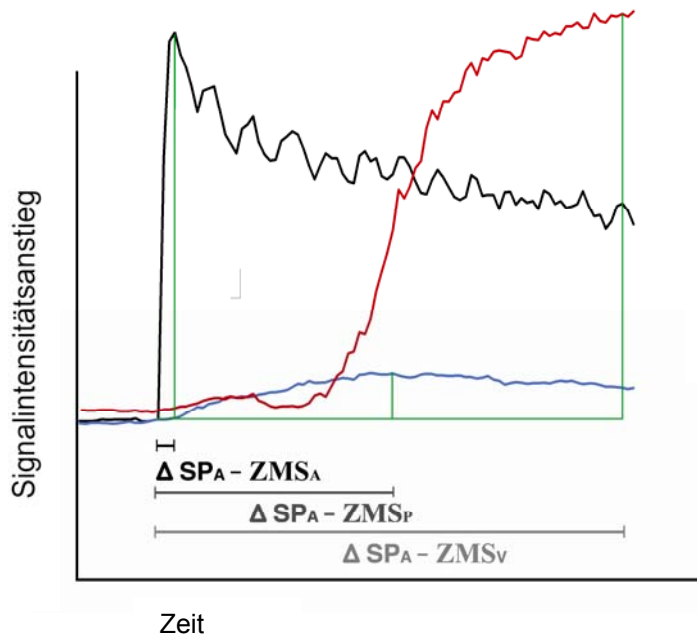
$\Delta SP_A-ZMS_P$ : Zeitspanne zwischen Beginn der arteriellen Kontrastmittelanflutung ( $SP_A$ ) und maximalem parenchymatösen Signalintensitätsanstieg (MSI<sub>P</sub>) in Sekunden.

## Ergebnisse

$\Delta SP_A - ZMS_V$ : Zeitspanne zwischen Beginn der arteriellen Kontrastmittelanflutung ( $SP_A$ ) und maximalem venösen Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) in Sekunden.

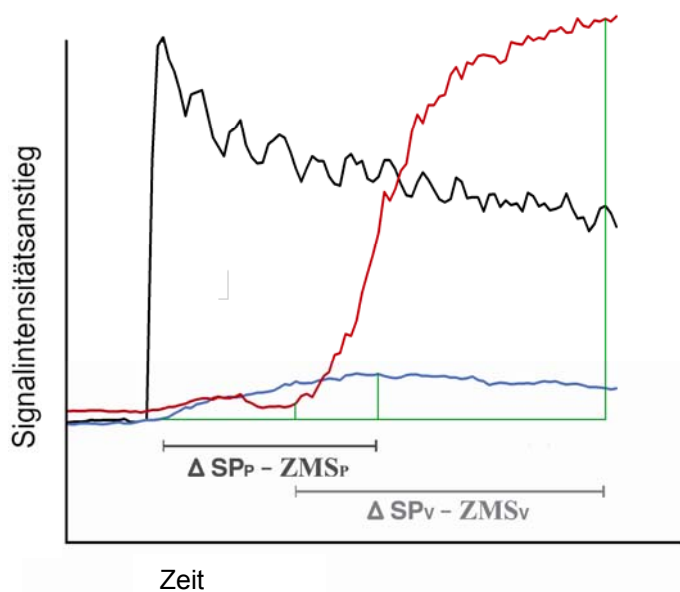
$\Delta SP_P - ZMS_P$ : Zeitspanne zwischen Beginn der parenchymatösen Kontrastmittelanflutung ( $SP_P$ ) und maximalem parenchymatösen Signalintensität ( $MSI_P$ ) in Sekunden.

$\Delta SP_V - ZMS_V$ : Zeitspanne zwischen Beginn der venösen Kontrastmittelanflutung ( $SP_V$ ) und maximalem venösen Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) in Sekunden



**Abbildung 24a**

Darstellung der Zeitspanne zwischen Kontrastmittelanflutung und maximalem Signalintensitätsanstieg  $\Delta SP-ZMS$ . Schwarz: arteriell, blau: parenchymatös, rot: venös.



**Abbildung 24b**

Darstellung der Zeitspanne zwischen Kontrastmittelanflutung und maximalem Signalintensitätsanstieg  $\Delta SP-ZMS$ . Schwarz: arteriell, blau: parenchymatös, rot: venös



### 4.1.10.1 Perfusionsparameter während reaktiver Hyperämie

Es folgt die Auswertung der Parameter, welche während reaktiver Hyperämie mit Hilfe der arteriellen, parenchymatösen und venösen (Kontrastmittel-) Zeitintensitätskurven innerhalb der einzelnen Gruppen ermittelt wurden. Für die arterielle Kontrastmittelanflutung waren dies folgende:  $GLW_A$ ,  $SP_A$ ,  $MSI_A$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_A$ , für die parenchymatöse Kontrastmittelanflutung:  $GLW_P$ ,  $SP_P$ ,  $MSI_P$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_P$ ,  $\Delta SP_P-ZMS_P$  und für die venöse Kontrastmittelanflutung:  $GLW_V$ ,  $SP_V$ ,  $MSI_V$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_V$ ,  $\Delta SP_V-ZMS_V$ . Des Weiteren wird zu jedem Parameter die Anzahl der Studienteilnehmer genannt, deren Perfusionswerte gewonnen und bei der Mittelwertberechnung berücksichtigt werden konnten. Bei insgesamt 16 Studienteilnehmern (35 %) – drei Probanden (19 %) und 13 Patienten (5 Patienten mit PROMM, 3 Patienten mit MMP, 3 Patienten mit EKM, je 1 Patient mit PM und DM) – war im Rahmen der Auswertung venöser Zeitintensitätskurven nicht sicher zu beurteilen, ob der maximale venöse Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) innerhalb der Messzeit erreicht wurde oder ob der Kurvenverlauf nach Ende der Videoaufnahme möglicherweise einen weiteren Anstieg zeigt. Unter diesen Umständen wurde der höchste zu ermittelnde venöse Signalintensitätswert als maximaler venöser Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) definiert und in die weitere Analyse eingeschlossen.

MG (n = 16): Der Grundlinienwert muskelgesunder Probanden betrug während reaktiver Hyperämie arteriell  $927 \pm 714$  RI ( $GLW_A$ ), parenchymatös  $881 \pm 954$  RI ( $GLW_P$ ) und venös  $680 \pm 442$  RI ( $GLW_V$ ). Die parenchymatöse Anflutung begann  $2,1 \pm 0,8$  Sekunden ( $SP_P$ , Bereich: 1,8–4,8 sec), die Anflutung der venösen Kontrastmittelkurve  $4,2 \pm 1,6$  Sekunden ( $SP_V$ , Bereich: 1,8–6,0 sec) nach Stauungsende. Der Kontrastmittelfluss erreichte insgesamt einen maximalen Wert von arteriell  $8.772 \pm 2.434$  RI ( $MSI_A$ , Bereich: 5.420–13.321 RI), parenchymatös  $2.456 \pm 1.503$  RI ( $MSI_P$ , Bereich: 315–4.736 RI) und venös  $9.551 \pm 2.945$  RI ( $MSI_V$ , Bereich: 5.635–13.271 RI).  $1,2 \pm 0,8$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_A$ , Bereich: 0,7–1,5 sec) benötigte der arterielle Fluss bis zum Erreichen seiner maximalen Signalintensität, der parenchymatöse hingegen  $6,6 \pm 1,9$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_P$ , Bereich: 3,7–9,1 sec) bzw.  $4,6 \pm 1,9$  Sekunden ( $\Delta SP_P-ZMS_P$ , Bereich: 1,9–8,6 sec) und der venöse Kontrastmittelfluss  $8,2 \pm 2,2$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_V$ , Bereich: 2,8–10,9 sec) bzw.  $4,2 \pm 1,6$  Sekunden ( $\Delta SP_V-ZMS_V$ , Bereich: 1,0–7,9 sec). Im Rahmen der Auswertung venöser Zeitintensitätskurven war bei drei Probanden (19 %) nicht sicher beurteilbar, ob der maximale venöse Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) innerhalb der Messzeit erreicht wurde oder ob der Kurvenverlauf nach Ende der Videoaufnahme möglicherweise einen weiteren Anstieg zeigt. Die Perfusionsparameter  $GLW_A$ ,  $SP_A$ ,  $MSI_A$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_A$ ,  $GLW_V$  und  $SP_V$  konn-

ten bei allen,  $GLW_P$ ,  $SP_P$ ,  $MSI_P$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_P$ ,  $\Delta SP_P-ZMS_P$ ,  $MSI_V$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_V$ ,  $\Delta SP_V-ZMS_V$  bei 15 muskelgesunden Probanden (94 %) ermittelt werden.

MK (n = 30): Bei der Gesamtgruppe muskelerkrankter Patienten betrug der arterielle Grundlinienwert während reaktiver Hyperämie  $485 \pm 1.035$  RI ( $GLW_A$ ), der parenchymatöse  $539 \pm 454$  RI ( $GLW_P$ ) und der venöse  $457 \pm 379$  RI ( $GLW_V$ ). Die Kontrastmittelanflutung lag parenchymatös bei  $2,0 \pm 0,6$  Sekunden ( $SP_P$ , Bereich: 0,9–2,8 sec) und venös bei  $4,9 \pm 1,6$  Sekunden ( $SP_V$ , Bereich: 1,1–7,6 sec).  $9.512 \pm 2.621$  RI ( $MSI_A$ , Bereich: 4.945–13.960 RI) betrug der maximale Wert der arteriellen Zeitintensitätskurve, der der parenchymatösen  $1.874 \pm 1.297$  RI ( $MSI_P$ , Bereich: 479–6.471 RI) und der der venösen Zeitintensitätskurve  $9.305 \pm 3.406$  RI ( $MSI_V$ , Bereich: 634–13.355 RI), wobei der arterielle Fluss  $1,4 \pm 0,4$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_A$ , Bereich: 0,7–2,6 sec), der parenchymatöse  $6,6 \pm 1,6$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_P$ , Bereich: 2,6–9,4 sec) bzw.  $4,6 \pm 1,5$  Sekunden ( $\Delta SP_P-ZMS_P$ , Bereich: 1,2–7,3 sec) und der venöse  $8,4 \pm 1,8$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_V$ , Bereich: 5,7–11,4 sec) bzw.  $3,6 \pm 1,4$  Sekunden ( $\Delta SP_V-ZMS_V$ , Bereich: 1,3–6,6 sec) zum Erreichen seiner maximalen Signalintensität benötigte. Bei der Auswertung venöser Zeitintensitätskurven war bei insgesamt 13 Patienten (43 %) nicht sicher zu beurteilen, ob der maximale venöse Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) innerhalb der Messzeit erreicht wurde oder ob der Kurvenverlauf nach Ende der Videoaufnahme möglicherweise einen weiteren Anstieg zeigt. Die Perfusionsparameter  $GLW_A$ ,  $SP_A$ ,  $MSI_A$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_A$ ,  $GLW_V$ ,  $SP_V$ : konnten bei allen,  $MSI_V$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_V$ ,  $\Delta SP_V-ZMS_V$  bei 29 Patienten (97 %) und  $GLW_P$ ,  $SP_P$ ,  $MSI_P$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_P$ ,  $\Delta SP_P-ZMS_P$  bei 28 Patienten (93 %) ermittelt werden.

PROMM (n = 13): Der Grundlinienwert der Patienten mit Proximaler Myotoner Myopathie betrug während reaktiver Hyperämie arteriell  $259 \pm 277$  RI ( $GLW_A$ ), parenchymatös  $458 \pm 445$  RI ( $GLW_P$ ) und venös  $482 \pm 410$  RI ( $GLW_V$ ). Die parenchymatöse Anflutung begann  $2,3 \pm 0,7$  Sekunden ( $SP_P$ , Bereich: 1,4–2,8 sec) und die Anflutung der venösen Kontrastmittelkurve  $4,7 \pm 1,6$  Sekunden ( $SP_V$ , Bereich: 1,9–6,8 sec) nach Stauungsende; insgesamt zeigte sich ein maximaler Signalintensitätsanstieg von arteriell  $10.446 \pm 2.400$  RI ( $MSI_A$ , Bereich: 4.945–13.960 RI),  $1.472 \pm 872$  RI ( $MSI_P$ , Bereich: 479–3.433 RI) parenchymatös und  $7.235 \pm 3.962$  RI ( $MSI_V$ , Bereich: 634–12.300 RI) venös. Der arterielle Fluss benötigte hierbei  $1,5 \pm 0,4$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_A$ , Bereich: 0,8–2,6 sec) bis zum Erreichen seiner maximalen Signalintensität, der parenchymatöse  $6,6 \pm 1,2$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_P$ , Bereich: 4,7–8,8 sec) bzw.  $4,3 \pm 1,1$  Sekunden ( $\Delta SP_P-ZMS_P$ , Bereich: 2,2–5,6 sec) und der venöse  $8,6 \pm 1,9$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_V$ , Bereich: 5,3–10,4 s.) bzw.  $3,9 \pm 1,3$  Sekunden ( $\Delta SP_V-ZMS_V$ , Bereich: 1,3–5,9 sec). Im Rahmen der Aus-

wertung venöser Zeitintensitätskurven war bei fünf Patienten (38 %) nicht sicher zu beurteilen, ob der maximale venöse Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) innerhalb der Messzeit erreicht wurde oder ob der Kurvenverlauf nach Ende der Videoaufnahme möglicherweise einen weiteren Anstieg zeigt. Die Perfusionsparameter  $GLW_A$ ,  $SP_A$ ,  $MSI_A$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_A$ ,  $GLW_V$ ,  $SP_V$ ,  $MSI_V$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_V$ ,  $\Delta SP_V-ZMS_V$  konnten bei allen,  $GLW_P$ ,  $SP_P$ ,  $MSI_P$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_P$ ,  $\Delta SP_P-ZMS_P$  bei zwölf Patienten mit Proximaler Myotoner Myopathie (92 %) bestimmt werden.

MMP (n = 8): Bei Patienten mit Mitochondriomyopathie betrug der arterielle Grundlinienwert während reaktiver Hyperämie  $318 \pm 507$  RI ( $GLW_A$ ), der parenchymatöse  $393 \pm 265$  RI ( $GLW_P$ ) und der venöse  $341 \pm 256$  RI ( $GLW_V$ ). Die Kontrastmittelanflutung lag parenchymatös bei  $2,1 \pm 0,2$  Sekunden ( $SP_P$ , Bereich: 1,8–2,4 sec) und venös bei  $4,9 \pm 1,1$  Sekunden ( $SP_V$ , Bereich: 2,8–6,4 sec), wobei im Verlauf der Kontrastmittelkurve ein maximaler Signalintensitätsanstieg von arteriell  $9394 \pm 2011$  RI ( $MSI_A$ , Bereich: 7.190–12.190 RI),  $2.274 \pm 1.195$  RI ( $MSI_P$ , Bereich: 635–3.758 RI) parenchymatös und  $11.623 \pm 1.488$  RI ( $MSI_V$ , Bereich: 8.801–13.355 RI) venös erreicht wurde.  $1,0 \pm 0,3$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_A$ , Bereich: 0,7–1,5 sec) benötigte der arterielle Fluss zum Erreichen seiner maximalen Signalintensität,  $7,0 \pm 1,9$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_P$ , Bereich: 4,1–9,4 sec) bzw.  $4,9 \pm 1,9$  Sekunden ( $\Delta SP_P-ZMS_P$ , Bereich: 2,3–7,1 sec) der parenchymatöse und  $7,7 \pm 1,4$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_V$ , Bereich: 5,7–9,6 sec) bzw.  $2,9 \pm 1,3$  Sekunden ( $\Delta SP_V-ZMS_V$ , Bereich: 1,3–4,6 sec) der venöse Kontrastmittelfluss. Bei der Auswertung venöser Zeitintensitätskurven war bei insgesamt drei Patienten (38 %) nicht sicher zu beurteilen, ob der maximale venöse Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) innerhalb der Messzeit erreicht wurde oder ob der Kurvenverlauf nach Ende der Videoaufnahme möglicherweise einen weiteren Anstieg zeigt. Die Perfusionsparameter  $GLW_A$ ,  $SP_A$ ,  $MSI_A$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_A$ ,  $GLW_V$ ,  $SP_V$ ,  $MSI_V$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_V$ ,  $\Delta SP_V-ZMS_V$  konnten bei allen,  $GLW_P$ ,  $SP_P$ ,  $MSI_P$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_P$ ,  $\Delta SP_P-ZMS_P$  bei sieben Patienten mit Mitochondriomyopathie (88 %) bestimmt werden.

EKM (n = 6): Der Grundlinienwert der Patienten mit Einschlusskörpermyositis betrug während reaktiver Hyperämie arteriell  $1253 \pm 2184$  RI ( $GLW_A$ ), parenchymatös  $837 \pm 420$  RI ( $GLW_P$ ) und venös  $574 \pm 542$  RI ( $GLW_V$ ). Die parenchymatöse Anflutung begann  $1,7 \pm 0,4$  Sekunden ( $SP_P$ , Bereich: 1,3–2,0 sec), die Anflutung der venösen Kontrastmittelkurve  $6,2 \pm 1,2$  Sekunden ( $SP_V$ , Bereich: 4,8–7,6 sec) nach Stauungsende. Der maximale Wert der arteriellen Zeitintensitätskurve betrug hierbei  $7.748 \pm 3.247$  RI ( $MSI_A$ , Bereich: 2.220–11.075 RI),  $2.147 \pm 2.224$  RI ( $MSI_P$ , Bereich: 814–6.471 RI) bei dem parenchymatösen und  $10.712 \pm 1.312$  RI ( $MSI_V$ , Bereich: 9.370–12.548 RI) bei dem venösen Kontrastmittelfluss. Insgesamt benötigte der arterielle

## Ergebnisse

---

Fluss  $1,5 \pm 0,5$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_A$ , Bereich: 0,9-2,2 sec) bis zum Erreichen seiner maximalen Signalintensität,  $6,3 \pm 2,3$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_P$ , Bereich: 2,6–8,6 sec) bzw.  $4,6 \pm 2,2$  Sekunden ( $\Delta SP_P-ZMS_P$ , Bereich: 1,2–7,3 sec) der parenchymatöse und  $9,5 \pm 1,6$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_V$ , Bereich: 7,1–11,4 sec) bzw.  $3,6 \pm 1,3$  Sekunden ( $\Delta SP_V-ZMS_V$ , Bereich: 2,2–5,0 sec) der venöse Kontrastmittelfluss. Im Rahmen der Auswertung venöser Zeitintensitätskurven war bei drei Patienten (50 %) nicht sicher zu beurteilen, ob der maximale venöse Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) innerhalb der Messzeit erreicht wurde oder ob der Kurvenverlauf nach Ende der Videoaufnahme möglicherweise einen weiteren Anstieg zeigt. Die Perfusionsparameter  $GLW_A$ ,  $SP_A$ ,  $MSI_A$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_A$ ,  $GLW_P$ ,  $GLW_V$ ,  $SP_P$ ,  $MSI_P$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_P$ ,  $\Delta SP_P-ZMS_P$ ,  $GLW_V$ ,  $SP_V$  konnten bei allen,  $MSI_V$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_V$ ,  $\Delta SP_V-ZMS_V$  bei fünf Patienten mit Einschlusskörpermyositis (83 %) ermittelt werden.

PM (n = 2): Bei Patienten mit Polymyositis betrug der arterielle Grundlinienwert während reaktiver Hyperämie  $480 \pm 28$  RI ( $GLW_A$ ), der parenchymatöse  $850 \pm 235$  RI ( $GLW_P$ ) und der venöse  $483 \pm 109$  RI ( $GLW_V$ ). Die Kontrastmittelanflutung lag parenchymatös bei  $1,5 \pm 0,5$  Sekunden ( $SP_P$ , Werte: 1,1 sec, 1,8 sec) und venös bei  $2,5 \pm 2,0$  Sekunden ( $SP_V$ , Werte: 1,1 sec, 3,9 sec). Der maximale Wert der arteriellen Zeitintensitätskurve erreichte eine Höhe von insgesamt  $8.622 \pm 3.999$  RI ( $MSI_A$ , Werte: 5.794 RI, 11.450 RI), der der parenchymatösen  $1.863 \pm 301$  RI ( $MSI_P$ , Werte: 1.650 RI, 2.075 RI) und der der venösen  $9.002 \pm 1.249$  RI ( $MSI_V$ , Werte: 8.119 RI, 9.885 RI).  $1,2 \pm 0,1$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_A$ , Werte: 1,1 sec, 1,2 sec) benötigte der arterielle Fluss hierbei zum Erreichen seiner maximalen Signalintensität,  $6,8 \pm 0,4$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_P$ , Werte: 6,5 sec, 7,1 sec) bzw.  $5,4 \pm 0,1$  Sekunden ( $\Delta SP_P-ZMS_P$ , Werte: 5,3 sec, 5,4 sec) der parenchymatöse und  $6,0 \pm 0,1$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_V$ , Werte: 5,9 sec, 6,0 sec) bzw.  $3,5 \pm 1,9$  Sekunden ( $\Delta SP_V-ZMS_V$ , Werte: 2,1 sec, 4,8 sec) der venöse Kontrastmittelfluss. Im Rahmen der Auswertung venöser Kontrastmittelzeitintensitätskurven war bei einem Patienten (50 %) nicht sicher zu beurteilen, ob der maximale venöse Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) innerhalb der Messzeit erreicht wurde oder ob der Kurvenverlauf nach Ende der Videoaufnahme möglicherweise einen weiteren Anstieg zeigt. Bei beiden Patienten konnten alle Perfusionsparameter bestimmt werden.

DM (n = 1): Bei dem Patienten mit Dermatomyositis betrug der arterielle Grundlinienwert während reaktiver Hyperämie 170 RI ( $GLW_A$ ), der parenchymatöse 1.615 RI ( $GLW_P$ ) und der venöse 330 RI ( $GLW_V$ ). Die Kontrastmittelanflutung lag parenchymatös bei 0,9 Sekunden ( $SP_P$ ) und venös bei 4,1 Sekunden ( $SP_V$ ). Der maximale Wert der arteriellen Zeitintensitätskurve erreichte

insgesamt 10.680 RI (MSI<sub>A</sub>), der der parenchymatösen 2.289 RI (MSI<sub>P</sub>) und der der venösen Zeitintensitätskurve 11.240 RI (MSI<sub>V</sub>). 1,5 Sekunden ( $\Delta$ SP<sub>A</sub>-ZMS<sub>A</sub>) wurden arteriell zum Erreichen der maximalen Signalintensität benötigt, parenchymatös 4,7 Sekunden ( $\Delta$ SP<sub>A</sub>-ZMS<sub>P</sub>) bzw. 3,8 Sekunden ( $\Delta$ SP<sub>P</sub>-ZMS<sub>P</sub>) und venös 10,7 Sekunden ( $\Delta$ SP<sub>A</sub>-ZMS<sub>V</sub>) bzw. 6,6 Sekunden ( $\Delta$ SP<sub>V</sub>-ZMS<sub>V</sub>). Im Rahmen der Auswertung venöser Zeitintensitätskurven war bei diesem Patienten nicht sicher beurteilbar, ob der maximale venöse Signalintensitätsanstieg (MSI<sub>V</sub>) innerhalb der Messzeit erreicht wurde oder ob der Kurvenverlauf nach Ende der Videoaufnahme möglicherweise einen weiteren Anstieg zeigt. Bei dem Patienten mit konnten alle Perfusionsparameter ermittelt werden.

**Tabellen 10 Perfusionsparameter während Reaktiver Hyperämie**

<b>10a A. brachialis</b>	<b>MG (n=16)</b>	<b>MK (n=30)</b>	<b>PROMM (n=13)</b>	<b>MMP (n=8)</b>	<b>EKM (n=6)</b>	<b>PM (n=2)</b>	<b>DM (n=1)</b>
<b>Ø GLW<sub>A</sub> (RI)</b>	927	485	259	318	1253	480	170
<b>Standardabweichung</b>	714	1035	277	507	2184	28	-
<b>Minimaler Wert</b>	3	0	1	0	0	460	-
<b>Maximaler Wert</b>	2140	5684	960	1300	5684	500	-
<b>Ø MSI<sub>A</sub> (RI)</b>	8772	9512	10446	9394	7748	8622	10680
<b>Standardabweichung</b>	2434	2621	2400	2011	3247	3999	-
<b>Minimaler Wert</b>	5420	4945	4945	7190	2220	5794	-
<b>Maximaler Wert</b>	13321	13960	13960	12190	11075	11450	-
<b>Ø <math>\Delta</math>SP<sub>A</sub>-ZMS<sub>A</sub> (sec)</b>	1,2	1,4	1,5	1,0	1,5	1,2	1,5
<b>Standardabweichung</b>	0,8	0,4	0,4	0,3	0,5	0,1	-
<b>Minimaler Wert</b>	0,7	0,7	0,8	0,7	0,9	1,1	-
<b>Maximaler Wert</b>	1,5	2,6	2,6	1,5	2,2	1,2	-

GLW: Grundlinienwert

MSI: Maximaler Signalintensitätsanstieg

$\Delta$ SP-ZMS: Zeitspanne zwischen Beginn der Kontrastmittelanflutung und maximalem Signalintensitätsanstieg

## Ergebnisse

<b>10b Parenchym</b>	<b>MG (n=16)</b>	<b>MK (n=30)</b>	<b>PROMM (n=13)</b>	<b>MMP (n=8)</b>	<b>EKM (n=6)</b>	<b>PM (n=2)</b>	<b>DM (n=1)</b>
<b>Ø GLW<sub>P</sub> (RI)</b>	881	593	458	393	837	859	1615
<b>Standardabweichung</b>	954	454	445	265	420	235	-
<b>Minimaler Wert</b>	13	35	35	120	475	692	-
<b>Maximaler Wert</b>	4000	1615	1468	900	1490	1025	-
<b>Ø SP<sub>P</sub> (sec)</b>	2,1	2,0	2,3	2,1	1,7	1,5	0,9
<b>Standardabweichung</b>	0,8	0,6	0,7	0,2	0,4	0,5	-
<b>Minimaler Wert</b>	1,8	0,9	1,4	1,8	1,3	1,1	-
<b>Maximaler Wert</b>	4,8	2,8	2,8	2,4	2,0	1,8	-
<b>Ø MSI<sub>P</sub> (RI)</b>	2465	1874	1472	2274	2147	1863	2289
<b>Standardabweichung</b>	1503	1297	872	1195	2224	301	-
<b>Minimaler Wert</b>	315	479	479	635	814	1650	-
<b>Maximaler Wert</b>	4736	6471	3433	3758	6471	2075	-
<b>Ø ΔSP<sub>A</sub>-ZMS<sub>P</sub> (sec)</b>	6,6	6,6	6,6	7,0	6,3	6,8	4,7
<b>Standardabweichung</b>	1,9	1,6	1,2	1,9	2,3	0,4	-
<b>Minimaler Wert</b>	3,7	2,6	4,7	4,1	2,6	6,5	-
<b>Maximaler Wert</b>	9,1	9,4	8,8	9,4	8,6	7,1	-
<b>Ø ΔSP<sub>P</sub>-ZMS<sub>P</sub> (sec)</b>	4,6	4,6	4,3	4,9	4,6	5,4	3,8
<b>Standardabweichung</b>	1,9	1,5	1,1	1,9	2,2	0,1	-
<b>Minimaler Wert</b>	1,9	1,2	2,2	2,3	1,2	5,3	-
<b>Maximaler Wert</b>	8,6	7,3	5,6	7,1	7,3	5,4	-

GLW: Grundlinienwert

SP: Startpunkt

MSI: Maximaler Signalintensitätsanstieg

ΔSP-ZMS: Zeitspanne zwischen Beginn der Kontrastmittelanflutung und maximalem Signalintensitätsanstieg

<b>10c V. brachialis</b>	<b>MG (n=16)</b>	<b>MK (n=30)</b>	<b>PROMM (n=13)</b>	<b>MMP (n=8)</b>	<b>EKM (n=6)</b>	<b>PM (n=2)</b>	<b>DM (n=1)</b>
<b>Ø GLW<sub>V</sub> (RI)</b>	680	457	482	341	574	483	330
<b>Standardabweichung</b>	442	379	410	256	542	109	-
<b>Minimaler Wert</b>	35	19	35	80	19	406	-
<b>Maximaler Wert</b>	1470	1600	1360	800	1600	560	-
<b>Ø SP<sub>V</sub> (sec)</b>	4,2	4,9	4,7	4,9	6,2	2,5	4,1
<b>Standardabweichung</b>	1,6	1,6	1,6	1,1	1,2	2,0	-
<b>Minimaler Wert</b>	1,8	1,1	1,9	2,8	4,8	1,1	-
<b>Maximaler Wert</b>	6,0	7,6	6,8	6,4	7,6	3,9	-
<b>Ø MSI<sub>V</sub> (RI)</b>	9551	9305	7235	11623	10712	9002	11240
<b>Standardabweichung</b>	2945	3406	3962	1488	1312	1249	-
<b>Minimaler Wert</b>	5635	634	634	8801	9370	8119	-
<b>Maximaler Wert</b>	13271	13355	12300	13355	12548	9885	-
<b>Ø ΔSP<sub>A</sub>-ZMS<sub>V</sub> (sec)</b>	8,2	8,4	8,6	7,7	9,5	6,0	10,7
<b>Standardabweichung</b>	2,2	1,8	1,9	1,4	1,6	0,1	-
<b>Minimaler Wert</b>	2,8	5,7	5,3	5,7	7,1	5,9	-
<b>Maximaler Wert</b>	10,9	11,4	10,4	9,6	11,4	6,0	-
<b>Ø ΔSP<sub>V</sub>-ZMS<sub>V</sub> (sec)</b>	4,2	3,6	3,9	2,9	3,6	3,5	6,6
<b>Standardabweichung</b>	1,6	1,4	1,3	1,3	1,3	1,9	-
<b>Minimaler Wert</b>	1,0	1,3	1,3	1,3	2,2	2,1	-
<b>Maximaler Wert</b>	7,9	6,6	5,9	4,6	5,0	4,8	-

GLW: Grundlinienwert

SP: Startpunkt

MSI: Maximaler Signalintensitätsanstieg

ΔSP-ZMS: Zeitspanne zwischen Beginn der Kontrastmittelanflutung und maximalem Signalintensitätsanstieg

**Tabelle 11 Anzahl der Studienteilnehmer, bei denen Perfusionsparameter während reaktiver Hyperämie ermittelt werden konnten**

	<b>MG (n=16)</b>	<b>MK (n=30)</b>	<b>PROMM (n=13)</b>	<b>MMP (n=8)</b>	<b>EKM (n=6)</b>	<b>PM (n=2)</b>	<b>DM (n=1)</b>
<b>Ø GLW<sub>A</sub> (RI)</b>	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Ø SP<sub>A</sub> (sec)</b>	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Ø MSI<sub>A</sub> (RI)</b>	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Ø ΔSP<sub>A</sub>–ZMS<sub>A</sub> (sec)</b>	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Ø GLW<sub>P</sub> (RI)</b>	94%	93%	92%	88%	100%	100%	100%
<b>Ø SP<sub>P</sub> (sec)</b>	94%	93%	92%	88%	100%	100%	100%
<b>Ø MSI<sub>P</sub> (RI)</b>	94%	93%	92%	88%	100%	100%	100%
<b>Ø ΔSP<sub>A</sub>–ZMS<sub>P</sub> (sec)</b>	94%	93%	92%	88%	100%	100%	100%
<b>Ø ΔSP<sub>P</sub>–ZMS<sub>P</sub> (sec)</b>	94%	93%	92%	88%	100%	100%	100%
<b>Ø GLW<sub>V</sub> (RI)</b>	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Ø SP<sub>V</sub> (sec)</b>	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Ø MSI<sub>V</sub> (RI)</b>	94%	97%	100%	100%	83%	100%	100%
<b>Ø ΔSP<sub>A</sub>–ZMS<sub>V</sub> (sec)</b>	94%	97%	100%	100%	83%	100%	100%
<b>Ø ΔSP<sub>V</sub>–ZMS<sub>V</sub> (sec)</b>	94%	97%	100%	100%	83%	100%	100%

GLW: Grundlinienwert

SP: Startpunkt

MSI: Maximaler Signalintensitätsanstieg

ΔSP–ZMS: Zeitspanne zwischen Beginn der Kontrastmittelanflutung und maximalem Signalintensitätsanstieg

#### 4.1.10.2 Perfusionsparameter unter Ruhebedingungen

Es folgt die Auswertung der arteriellen (GLW<sub>A</sub>, SP<sub>A</sub>, MSI<sub>A</sub>, ZMS<sub>A</sub>) und venösen (GLW<sub>V</sub>, SP<sub>V</sub>, MSI<sub>V</sub>, ZMS<sub>V</sub>) Perfusionsparameter, welche unter Ruhebedingungen innerhalb der einzelnen Gruppen mit Hilfe von Zeitintensitätskurven ermittelt wurden. Bezüglich des Parenchyms gilt Folgendes: Der parenchymatöse Grundlinienwert (GLW<sub>P</sub>), der Startpunkt der parenchymatösen Anflutung (SP<sub>P</sub>) und der maximale parenchymatöse Signalintensitätsanstieg (MSI<sub>P</sub>) konnten ebenso wie die Zeitspanne zwischen Beginn der arteriellen bzw. parenchymatösen Anflutung und maximalem parenchymatösen Signalintensität (ΔSP<sub>A</sub>–ZMS<sub>P</sub> und ΔSP<sub>P</sub>–ZMS<sub>P</sub>) aufgrund des geringen Kontrastmittelflusses nicht ermittelt werden. Bei insgesamt zehn Teilnehmern (22 %) – drei Probanden (19 %) und sieben Patienten (17 %, 4 Patienten mit PROMM, 2 Patienten mit MMP, 1 Patient mit EKM) – konnte im Rahmen der Auswertung venöser Zeitintensitätskurven nicht sicher beurteilt werden, ob der maximale venöse Signalintensitätsanstieg (MSI<sub>V</sub>) innerhalb der Messzeit erreicht wurde oder ob der Kurvenverlauf nach Ende der Videoaufnahme möglicherweise einen weiteren Anstieg zeigt. Der höchste zu ermittelnde venöse Signalintensitätswert

wurde unter diesen Umständen als maximaler venöser Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) definiert und in die weitere Analyse eingeschlossen.

MG (n = 16): Der Grundlinienwert muskelgesunder Probanden betrug unter Ruhebedingungen arteriell  $1.804 \pm 1.303$  RI ( $GLW_A$ ) und venös  $386 \pm 516$  RI ( $GLW_V$ ).  $5,1 \pm 2,0$  Sekunden ( $SP_V$ , Bereich: 2,8–8,0 sec) nach Stauungsende begann die venöse Anflutung. Der arterielle Kontrastmittelfluss erreichte einen maximalen Wert in Höhe von  $8.950 \pm 2.975$  RI ( $MSI_A$ , Bereich: 4.178–12.890 RI), der venöse von  $10.801 \pm 19.841$  RI ( $MSI_V$ , Bereich: 233–76.000 RI), wobei der arterielle Fluss  $4,4 \pm 1,6$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_A$ , Bereich: 2,1–7,4 sec), der venöse  $9,8 \pm 1,3$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_V$ , Bereich: 7,5–11,9 sec) bzw.  $4,7 \pm 1,6$  Sekunden ( $\Delta SP_V-ZMS_V$ , Bereich: 3,2–7,5 sec) bis zum Erreichen der maximalen Signalintensität benötigte. Bei der Auswertung venöser Zeitintensitätskurven war bei insgesamt drei Patienten (19 %) nicht sicher auszumachen, ob der maximale venöse Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) innerhalb der Messzeit erreicht wurde oder ob der Kurvenverlauf nach Ende der Videoaufnahme möglicherweise einen weiteren Anstieg zeigt. Die Perfusionsparameter  $GLW_A$ ,  $MSI_A$  konnten bei 14 Probanden (88 %),  $MSI_V$  bei 13 Probanden (81 %),  $SP_A$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_A$  bei elf Probanden (69 %) und  $GLW_V$ ,  $SP_V$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_V$ ,  $\Delta SP_V-ZMS_V$  bei acht Probanden (50 %) ermittelt werden.

MK (n = 30): Bei der Gesamtgruppe muskelerkrankter Patienten betrug der Grundlinienwert unter Ruhebedingungen arteriell  $677 \pm 675$  RI ( $GLW_A$ ) und venös  $693 \pm 842$  RI ( $GLW_V$ ); die venöse Kontrastmittelanflutung lag bei  $5,3 \pm 2,1$  Sekunden ( $SP_V$ , Bereich: 1,8–9,3 sec). Der maximale arterielle Signalintensitätswert betrug  $10.197 \pm 2.436$  RI ( $MSI_A$ , Bereich: 4.320–13.850 RI), der venöse  $6.323 \pm 2.244$  RI ( $MSI_V$ , Bereich: 875–10.327 RI), wobei der arterielle Fluss  $5,0 \pm 1,8$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_A$ , Bereich: 2,7–10,7 sec) und der venöse  $8,6 \pm 2,0$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_V$ , Bereich: 3,9–12,3 sec) bzw.  $3,3 \pm 2,0$  Sekunden ( $\Delta SP_V-ZMS_V$ , Bereich: 0,5–7,3 sec) zum Erreichen seiner maximalen Signalintensität benötigte. Im Rahmen der Auswertung venöser Zeitintensitätskurven war bei sieben Patienten (23 %) nicht sicher auszumachen, ob der maximale venöse Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) innerhalb der Messzeit erreicht wurde oder ob der Kurvenverlauf nach Ende der Videoaufnahme möglicherweise einen weiteren Anstieg zeigt. Die Perfusionsparameter  $GLW_A$ ,  $SP_A$ ,  $MSI_A$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_A$ ,  $MSI_V$  konnten bei 25 Patienten (83 %),  $GLW_V$ ,  $SP_V$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_V$ ,  $\Delta SP_V-ZMS_V$  bei 23 Patienten (77 %) ermittelt werden.



PROMM (n = 13): Der Grundlinienwert der Patienten mit Proximaler Myotoner Myopathie betrug unter Ruhebedingungen arteriell  $374 \pm 400$  RI ( $GLW_A$ ) und venös  $936 \pm 1.148$  RI ( $GLW_V$ ). Die venöse Anflutung begann  $5,2 \pm 2,0$  Sekunden ( $SP_V$ , Bereich: 1,8–8,6 sec) nach Stauungsende. Die maximale Signalintensität betrug arteriell  $10.616 \pm 2.267$  RI ( $MSI_A$ , Bereich: 5.650–13.850 RI), und  $6.663 \pm 1.733$  RI ( $MSI_V$ , Bereich: 3.995–10.327 RI) venös, wobei der arterielle Fluss  $5,5 \pm 2,1$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_A$ , Bereich: 3,2–10,7 sec) bis zum Erreichen seiner maximalen Signalintensität benötigte, der venöse  $8,2 \pm 1,4$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_V$ , Bereich: 6,3–10,2 sec) bzw.  $2,9 \pm 1,6$  Sekunden ( $\Delta SP_V-ZMS_V$ , Bereich: 1,0–5,9 sec). Im Rahmen der Auswertung venöser Zeitintensitätskurven war bei vier Patienten (31 %) nicht sicher auszumachen, ob der maximale venöse Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) innerhalb der Messzeit erreicht wurde oder ob der Kurvenverlauf nach Ende der Videoaufnahme möglicherweise einen weiteren Anstieg zeigt. Die Perfusionsparameter  $GLW_A$ ,  $SP_A$ ,  $MSI_A$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_A$ ,  $MSI_V$  konnten bei zwölf Patienten (92 %),  $GLW_V$ ,  $SP_V$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_V$ ,  $\Delta SP_V-ZMS_V$  bei elf Patienten mit Proximaler Myotoner Myopathie (85 %) bestimmt werden.

MMP (n = 8): Bei Patienten mit Mitochondriomyopathie betrug der arterielle Grundlinienwert unter Ruhebedingungen  $483 \pm 151$  RI ( $GLW_A$ ) und der venöse  $285 \pm 122$  RI ( $GLW_V$ ). Die Kontrastmittelanflutung lag venös bei  $5,7 \pm 3,1$  Sekunden ( $SP_V$ , Bereich: 2,5–9,3 sec). Im Verlauf der arteriellen Kontrastmittelkurve zeigte sich ein maximaler Signalintensitätsanstieg von  $10.077 \pm 2.164$  RI ( $MSI_A$ , Bereich: 7.200–12.472 RI), der venösen Fluss erreichte einen Höchstwert von  $5.125 \pm 2.523$  RI ( $MSI_V$ , Bereich: 2.070–6.035 RI), wobei der arterielle Fluss  $3,8 \pm 1,4$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_A$ , Bereich: 2,7–6,2 sec) bis zum Erreichen seiner maximalen Signalintensität benötigte, der venöse  $8,7 \pm 2,5$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_V$ , Bereich: 5,1–10,9 sec) bzw.  $3,0 \pm 2,0$  Sekunden ( $\Delta SP_V-ZMS_V$ , Bereich: 1,6–5,9 sec). Bei der Auswertung venöser Zeitintensitätskurven war bei insgesamt zwei Patienten (25 %) nicht sicher auszumachen, ob der maximale venöse Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) innerhalb der Messzeit erreicht wurde oder ob der Kurvenverlauf nach Ende der Videoaufnahme möglicherweise einen weiteren Anstieg zeigt. Die Perfusionsparameter  $GLW_A$ ,  $SP_A$ ,  $MSI_A$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_A$ ,  $MSI_V$  konnten bei fünf Patienten (63 %),  $GLW_V$ ,  $SP_V$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_V$ ,  $\Delta SP_V-ZMS_V$  bei vier Patienten mit Mitochondriomyopathie (50 %) ermittelt werden.

EKM (n = 6): Der Grundlinienwert der Patienten mit Einschlusskörpermyositis betrug unter Ruhebedingungen arteriell  $1.137 \pm 923$  RI ( $GLW_A$ ) und  $697 \pm 344$  RI ( $GLW_V$ ) venös. Die venöse Anflutung begann  $5,5 \pm 2,3$  Sekunden ( $SP_V$ , Bereich: 2,9–9,1 sec) nach Stauungsende. Die ma-

ximale Signalintensität der arteriellen Zeitintensitätskurve betrug  $8.405 \pm 3.229$  RI ( $MSI_A$ , Bereich: 4.320–13.094 RI), die der venösen  $6.737 \pm 3.444$  RI ( $MSI_V$ , Bereich: 875–8.890 RI), wobei der arterielle Fluss insgesamt  $5,4 \pm 1,2$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_A$ , Bereich: 4,0–6,7 sec) bis zum Erreichen seiner maximalen Signalintensität benötigte, der venöse  $9,7 \pm 1,4$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_V$ , Bereich: 7,3–10,8 sec) bzw.  $4,2 \pm 2,5$  Sekunden ( $\Delta SP_V-ZMS_V$ , Bereich: 1,5–7,3 sec). Im Rahmen der Auswertung venöser Zeitintensitätskurven war bei einem Patienten (17 %) nicht sicher auszumachen, ob der maximale venöse Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) innerhalb der Messzeit erreicht wurde oder ob der Kurvenverlauf nach Ende der Videoaufnahme möglicherweise einen weiteren Anstieg zeigt. Bei fünf Patienten mit Einschlusskörpermyositis (83 %) konnten alle arteriellen und venösen Perfusionsparameter bestimmt werden, die Kontrastmittelkurve eines Patienten (17 %) war nicht auswertbar.

PM (n = 2): Bei Patienten mit Polymyositis betrug der arterielle Grundlinienwert unter Ruhebedingungen  $1.661 \pm 1.130$  RI ( $GLW_A$ ), der venöse  $558 \pm 201$  RI ( $GLW_V$ ). Die venöse Kontrastmittelanflutung erfolgte bei  $5,0 \pm 2,3$  Sekunden ( $SP_V$ , Werte: 3,4 sec, 6,6 sec). Seine maximale Höhe erreichte der arterielle Signalintensitätswert bei  $11.779 \pm 621$  RI ( $MSI_A$ , Werte: 11.340 RI, 12.218 RI), der venöse bei  $5.429 \pm 1.355$  RI ( $MSI_V$ , Werte: 4.534 RI, 6.450 RI), wobei der arterielle Fluss  $3,6 \pm 0,4$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_A$ , Werte: 3,3 sec, 3,9 sec), der venöse  $8,1 \pm 5,9$  Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_V$ , Werte: 3,9 sec, 12,3 sec) bzw.  $3,1 \pm 3,7$  Sekunden ( $\Delta SP_V-ZMS_V$ , Werte: 0,5 sec, 5,7 sec) zum Erreichen dieses Wertes benötigte. Alle arteriellen und venösen Perfusionsparameter konnten ermittelt werden.

DM (n = 1): Bei dem Patienten mit Dermatomyositis betrug der arterielle Grundlinienwert unter Ruhebedingungen 1.025 RI ( $GLW_A$ ), der venöse 68 RI ( $GLW_V$ ). Die venöse Kontrastmittelanflutung zeigte sich nach 3,9 Sekunden ( $SP_V$ ). Seinen maximalen Signalintensitätswert erreichte der arterielle Fluss mit einer Höhe von 11.575 RI ( $MSI_A$ ), der venöse von 7.832 RI ( $MSI_V$ ). Insgesamt vergingen 5,4 Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_A$ ), bis der maximale Signalintensitätswert im Rahmen der arteriellen, 8,3 Sekunden ( $\Delta SP_A-ZMS_V$ ) bzw. 4,4 Sekunden ( $\Delta SP_V-ZMS_V$ ) im Rahmen der venösen Zeitintensitätskurve erreicht wurde. Alle arteriellen und venösen Perfusionsparameter konnten ermittelt werden.

**Tabellen 12 Perfusionenparameter unter Ruhebedingungen**

<b>12a A. brachialis</b>	<b>MG (n=16)</b>	<b>MK (n=30)</b>	<b>PROMM (n=13)</b>	<b>MMP (n=8)</b>	<b>EKM (n=6)</b>	<b>PM (n=2)</b>	<b>DM (n=1)</b>
<b>Ø GLW<sub>A</sub> (RI)</b>	1804	677	374	483	1137	1661	1025
<b>Standardabweichung</b>	1303	675	400	151	923	1130	-
<b>Minimaler Wert</b>	84	2	2	306	80	862	-
<b>Maximaler Wert</b>	4265	2460	1350	640	2206	2460	-
<b>Ø MSI<sub>A</sub> (RI)</b>	8950	10197	10616	10077	8405	11779	1157
<b>Standardabweichung</b>	2975	2436	2267	2164	3229	621	5
<b>Minimaler Wert</b>	4178	4320	5650	7200	4320	11340	-
<b>Maximaler Wert</b>	12890	13850	13850	12472	13094	12218	-
<b>Ø ΔSP<sub>A</sub>-ZMS<sub>A</sub> (sec)</b>	4,4	5,0	5,5	3,8	5,4	3,6	5,4
<b>Standardabweichung</b>	1,6	1,8	2,1	1,4	1,2	0,4	-
<b>Minimaler Wert</b>	2,1	2,7	3,2	2,7	4,0	3,3	-
<b>Maximaler Wert</b>	7,4	10,7	10,7	6,2	6,7	3,9	-

GLW: Grundlinienwert

MSI: Maximaler Signalintensitätsanstieg

ΔSP-ZMS: Zeitspanne zwischen Beginn der Kontrastmittelanflutung und maximalem Signalintensitätsanstieg

<b>12b V. brachialis</b>	<b>MG (n=16)</b>	<b>MK (n=30)</b>	<b>PROMM (n=13)</b>	<b>MMP (n=8)</b>	<b>EKM (n=6)</b>	<b>PM (n=2)</b>	<b>DM (n=1)</b>
<b>Ø GLW<sub>v</sub> (RI)</b>	386	693	936	285	697	558	68
<b>Standardabweichung</b>	516	842	1148	122	344	201	-
<b>Minimaler Wert</b>	0	68	100	115	213	416	-
<b>Maximaler Wert</b>	1938	2860	2860	450	1025	700	-
<b>Ø SP<sub>v</sub> (sec)</b>	5,1	5,3	5,2	5,7	5,5	5,0	3,9
<b>Standardabweichung</b>	2,0	2,1	2,0	3,1	2,3	2,3	-
<b>Minimaler Wert</b>	2,8	1,8	1,8	2,5	2,9	3,4	-
<b>Maximaler Wert</b>	8,0	9,3	8,6	9,3	9,1	6,6	-
<b>Ø MSI<sub>v</sub> (RI)</b>	10801	6323	6663	5125	6737	5429	7832
<b>Standardabweichung</b>	19841	2244	1733	2523	3444	1355	-
<b>Minimaler Wert</b>	233	875	3995	2070	875	4535	-
<b>Maximaler Wert</b>	76000	10327	10327	6035	8890	6450	-
<b>Ø ΔSP<sub>A</sub>-ZMS<sub>v</sub> (sec)</b>	9,8	8,6	8,2	8,7	9,7	8,1	8,3
<b>Standardabweichung</b>	1,3	2,0	1,4	2,5	1,4	5,9	-
<b>Minimaler Wert</b>	7,5	3,9	6,3	5,1	7,3	3,9	-
<b>Maximaler Wert</b>	11,9	12,3	10,2	10,9	10,8	12,3	-
<b>Ø ΔSP<sub>v</sub>-ZMS<sub>v</sub> (sec)</b>	4,7	3,3	2,9	3,0	4,2	3,1	4,4
<b>Standardabweichung</b>	1,6	2,0	1,6	2,0	2,5	3,7	-
<b>Minimaler Wert</b>	3,2	0,5	1,0	1,6	1,5	0,5	-
<b>Maximaler Wert</b>	7,5	7,3	5,9	5,9	7,3	5,7	-

GLW: Grundlinienwert

SP: Startpunkt

MSI: Maximaler Signalintensitätsanstieg

ΔSP-ZMS: Zeitspanne zwischen Beginn der Kontrastmittelanflutung und maximalem Signalintensitätsanstieg

**Tabelle 13 Anzahl der Studienteilnehmer, bei denen Perfusionsparameter unter Ruhebedingungen ermittelt werden konnten**

	<b>MG (n=16)</b>	<b>MK (n=30)</b>	<b>PROMM (n=13)</b>	<b>MMP (n=8)</b>	<b>EKM (n=6)</b>	<b>PM (n=2)</b>	<b>DM (n=1)</b>
<b>Ø GLW<sub>A</sub> (RI)</b>	88%	83%	92%	63%	83%	100%	100%
<b>Ø SP<sub>A</sub> (sec)</b>	69%	83%	92%	63%	83%	100%	100%
<b>Ø MSI<sub>A</sub> (RI)</b>	88%	83%	92%	63%	83%	100%	100%
<b>Ø ΔSP<sub>A</sub>-ZMS<sub>A</sub> (sec)</b>	69%	83%	92%	63%	83%	100%	100%
<b>Ø GLW<sub>V</sub> (RI)</b>	50%	77%	85%	50%	83%	100%	100%
<b>Ø SP<sub>V</sub> (sec)</b>	50%	77%	85%	50%	83%	100%	100%
<b>Ø MSI<sub>V</sub> (RI)</b>	81%	83%	92%	63%	83%	100%	100%
<b>Ø ΔSP<sub>V</sub>-ZMS<sub>V</sub> (sec)</b>	50%	77%	85%	50%	83%	100%	100%
<b>Ø ΔSP<sub>V</sub>-ZMS<sub>V</sub> (sec)</b>	50%	77%	85%	50%	83%	100%	100%
Parenchymatöse Perfusionsparameter konnten nicht ermittelt werden.							

GLW: Grundlinienwert

SP: Startpunkt

MSI: Maximaler Signalintensitätsanstieg

ΔSP-ZMS: Zeitspanne zwischen Beginn der Kontrastmittelanflutung und maximalem Signalintensitätsanstieg

## 4.2 Statistische Betrachtung ausgewählter Parameter

### 4.2.1 Basisparameter

Im Vergleich der Basisparameter (Body-Mass-Index, systolischer bzw. diastolischer Blutdruck, Pulsfrequenz, Oberarmumfang) konnte weder zwischen Muskelgesunden und der Gesamtgruppe Muskelerkrankter (Mann-Whitney-U-Test) noch im Vergleich zwischen Muskelgesunden und den Einzelgruppen muskelerkrankter Patienten (Kruskal Wallis-Test) ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

### 4.2.2 Perfusionsparameter

Ausgewählte Parameter wurden zwischen folgenden Gruppen verglichen:

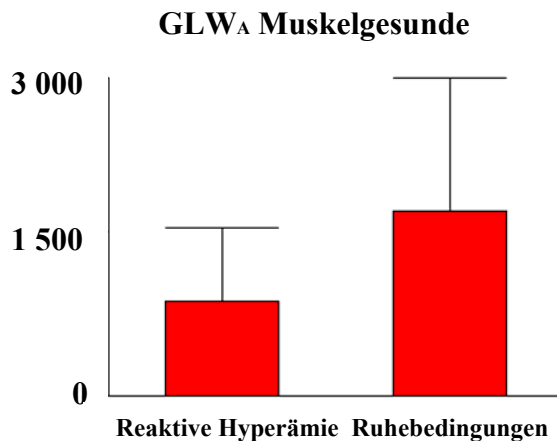
1. Muskelgesunde versus Muskelerkrankte (gegenüber der Gesamtgruppe und gegenüber den Subgruppen) während reaktiver Hyperämie
2. Muskelgesunde versus Muskelerkrankte (gegenüber der Gesamtgruppe und gegenüber den Subgruppen) unter Ruhebedingungen
3. Subgruppen der Muskelerkrankten untereinander während reaktiver Hyperämie
4. Subgruppen der Muskelerkrankten untereinander unter Ruhebedingungen

5. Muskelgesunde während reaktiver Hyperämie gegenüber Muskelgesunden unter Ruhebedingungen
6. Gesamtgruppe der Muskelerkrankten während reaktiver Hyperämie gegenüber der Gesamtgruppe Muskelerkrankter unter Ruhebedingungen

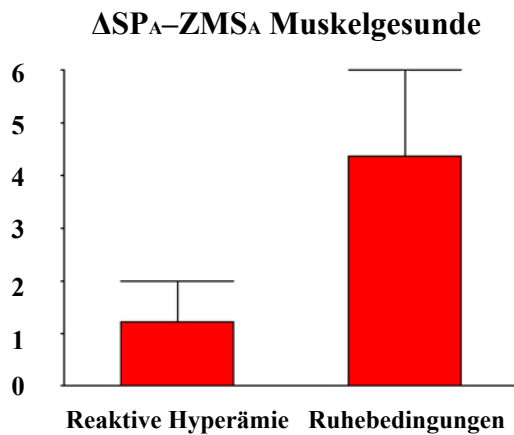
Während reaktiver Hyperämie erfolgte der statistische Vergleich anhand der Perfusionsparameter  $GLW_A$ ,  $GLW_P$ ,  $GLW_V$ ,  $SP_P$ ,  $SP_V$ ,  $MSI_A$ ,  $MSI_P$ ,  $MSI_V$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_A$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_P$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_V$ ,  $\Delta SP_P-ZMS_P$  und  $\Delta SP_V-ZMS_V$ . Unter Ruhebedingungen hingegen konnten aufgrund des geringen Blut- bzw. Kontrastmittelflusses keine parenchymatösen Parameter ermittelt werden, sodass die statistische Auswertung ausschließlich arterielle und venöse Parameter einschloss:  $GLW_A$ ,  $GLW_V$ ,  $SP_V$ ,  $MSI_A$ ,  $MSI_V$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_A$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_V$ ,  $\Delta SP_V-ZMS_V$ . Da nur ein Patient mit Dermatomyositis an der Perfusionsstudie teilnahm, gingen seine Daten nur in die Gesamtgruppe muskelerkrankter Patienten ein, im Rahmen des Subgruppenvergleichs wurde er nicht berücksichtigt.

- Zu 1: Der Vergleich der Perfusionsparameter zwischen Muskelgesunden und Muskelerkrankten während reaktiver Hyperämie erbrachte keinen signifikanten Unterschied.
- Zu 2: Der Vergleich der Perfusionsparameter zwischen Muskelgesunden und Muskelerkrankten unter Ruhebedingungen erbrachte keinen signifikanten Unterschied.
- Zu 3: Der Vergleich der Perfusionsparameter zwischen den Subgruppen muskelerkrankter Patienten (PROMM, MMP, EKM, PM) während reaktiver Hyperämie erbrachte keinen signifikanten Unterschied.
- Zu 4: Der Vergleich der Perfusionsparameter zwischen den Subgruppen muskelerkrankter Patienten (PROMM, MMP, EKM, PM) unter Ruhebedingungen erbrachte keinen signifikanten Unterschied.
- Zu 5: Der Vergleich der Perfusionsparameter, welche während reaktiver Hyperämie und unter Ruhebedingungen bei muskelgesunden Probanden gewonnen wurden, ergab folgende statistische Signifikanzen: Der arterielle Grundlinienwert ( $GLW_A$ ) zeigte während reaktiver Hyperämie signifikant niedrigere Werte als dies unter Ruhebedingungen der Fall war ( $p = 0,0067$ ). Auch die Zeitspanne zwischen Beginn der arteriellen Anflutung und maximalem arteriellen Signalintensitätsanstieg ( $\Delta SP_A-ZMS_A$ ) war während reaktiver Hyperämie signifikant geringer als unter Ruhebedingungen ( $p = 0,0020$ ). Der maximale venöse Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) hingegen zeigte während reaktiver Hyperämie einen signifikant höheren Maximalanstieg gegenüber den unter Ruhebedingungen gewonnenen

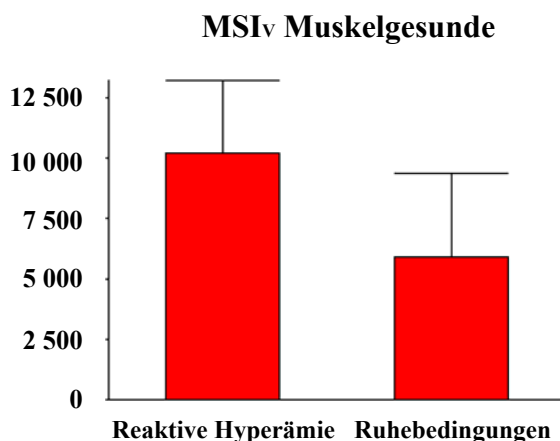
Werten ( $p = 0,0034$ ). Die *Abbildungen 25–27* stellen anhand von Boxplots den statistisch signifikantem Unterschied jener Parameter dar.



**Abbildung 25:** Der arterielle Grundlinienwert (GLW<sub>A</sub>) zeigte bei Muskelgesunden während reaktiver Hyperämie signifikant geringere Werte als unter Ruhebedingungen ( $p = 0,0067$ ).



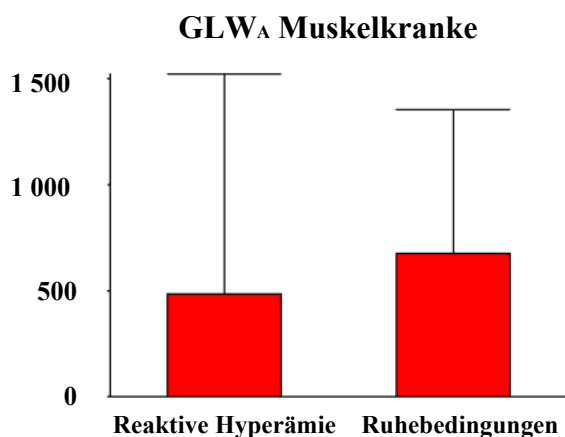
**Abbildung 26:** Die Zeitspanne zwischen Beginn der arteriellen Anflutung und maximalem arteriellen Signalintensitätsanstieg ( $\Delta$ SP<sub>A</sub>–ZMS<sub>A</sub>) zeigte bei Muskelgesunden während reaktiver Hyperämie signifikant geringere Werte als unter Ruhebedingungen ( $p = 0,0020$ ).



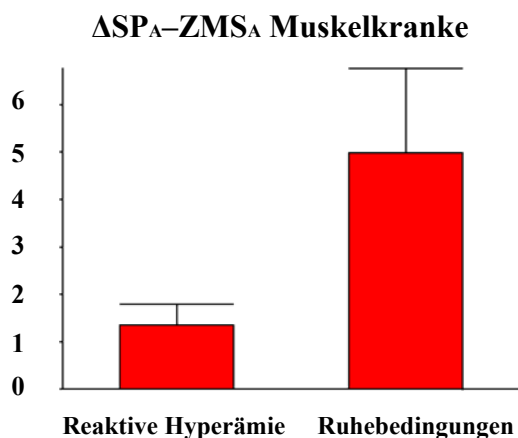
**Abbildung 27:** Der maximale venöse Signalintensitätsanstieg (MSI<sub>V</sub>) zeigte bei Muskelgesunden während reaktiver Hyperämie einen signifikant höheren Anstieg als unter Ruhebedingungen ( $p = 0,0034$ ).

Zu 6: Auch der Vergleich der Perfusionsparameter muskelerkrankter Patienten (Gesamtgruppe), welche während reaktiver Hyperämie und unter Ruhebedingungen gewonnen wurden, ergab statistische Signifikanzen: Der arterielle Grundlinienwert (GLW<sub>A</sub>) zeigte während reaktiver Hyperämie signifikant niedrigere Werte als dies unter Ruhebedingungen der Fall

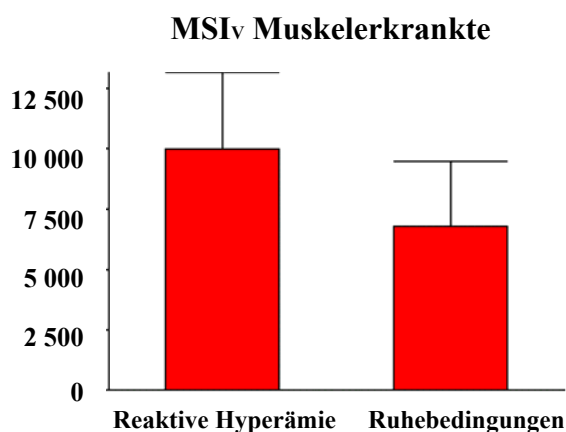
war ( $p < 0,0001$ ). Auch die Zeitspanne zwischen Beginn der arteriellen Anflutung und maximalem arteriellen Signalintensitätsanstieg ( $\Delta SP_A-ZMS_A$ ) war während reaktiver Hyperämie signifikant geringer als unter Ruhebedingungen ( $p < 0,0001$ ). Der maximale venöse Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) hingegen zeigte während reaktiver Hyperämie einen signifikant höheren Maximalanstieg gegenüber den unter Ruhebedingungen gewonnenen Werten ( $p = 0,0003$ ). Die *Abbildungen 28 bis 30* zeigen anhand von Boxplots den statistisch signifikanten Unterschied der Parameter.



**Abbildung 28:** Der arterielle Grundlinienwert (GLW<sub>A</sub>) zeigte bei der Gesamtgruppe muskelerkrankter Patienten während reaktiver Hyperämie signifikant geringere Werte als unter Ruhebedingungen ( $p < 0,0001$ ).



**Abbildung 29:** Die Zeitspanne zwischen Beginn der arteriellen Anflutung und maximalem arteriellen Signalintensitätsanstieg ( $\Delta SP_A-ZMS_A$ ) zeigte bei muskelerkrankten Patienten während reaktiver Hyperämie signifikant geringere Werte als unter Ruhebedingungen ( $p < 0,0001$ ).



**Abbildung 30:** Der maximale venöse Signalintensitätsanstieg (MSI<sub>V</sub>) zeigte bei der Gesamtgruppe muskelerkrankter Patienten während reaktiver Hyperämie einen signifikant höheren Anstieg als unter Ruhebedingungen ( $p = 0,0003$ ).

### 4.2.3 Alterskorrelation

Für jede Studiengruppe wurde geprüft, ob eine positive Korrelation bezüglich der Perfusionsparameter  $GLW_A$ ,  $GLW_P$ ,  $GLW_V$ ,  $SP_P$ ,  $SP_V$ ,  $MSI_A$ ,  $MSI_P$ ,  $MSI_V$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_A$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_P$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_V$ ,  $\Delta SP_P-ZMS_P$ ,  $\Delta SP_V-ZMS_V$  mit dem durchschnittlichen Alter des jeweiligen Gruppenkollektivs besteht. Dies war bei keinem der Parameter der Fall.



## 5 Diskussion

Skelettmuskelgewebe kann im B-Bild des Ultraschallverfahrens evaluiert werden. Sein Einsatz als zusätzliches diagnostisches Verfahren zum Nachweis oder Ausschluss neuromuskulärer Erkrankungen jedoch ist aufgrund der geringen Sensitivität und Spezifität erkrankungsbedingter Veränderungen (z.B. Echogenität, Faserstruktur) begrenzt und wird bisher nur in spezialisierten Zentren angeboten [126]. Der Kapillardurchmesser ist für eine Abbildung im Rahmen des konventionellen B-Bild-Verfahrens zu klein und der kapillare Fluss zu gering, um von der Doppler-Sonographie erfasst zu werden. Eine ergänzende diagnostische Option stellt hier die Perfusionsbildung dar. Kontrastmittelgestützte Ultrasonographieverfahren haben in den vergangenen Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen und werden primär oder ergänzend bei der Begutachtung parenchymatöser Organe wie z.B. Herz, Leber, Niere, Gehirn, Pankreas, Prostata, Dünndarm und Mamma eingesetzt [87]. Erst seit kurzem und gegenwärtig nur im Rahmen von Studien finden diese Verfahren auch Anwendung bei Skelettmuskelperfusionsmessungen [20, 91, 161, 162]. Ob Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen eine gegenüber Muskelgesunden veränderte Skelettmuskelperfusion aufweisen, ist nicht bekannt. Skelettmuskelerkrankungen gehen mit lokalen strukturellen Veränderungen der Skelettmuskelhistologie einher (siehe *Abschnitt 1.2*). Auch kleine Gefäße können hiervon betroffen sein; so z.B. berichten Olson, Nuttall et al. (1979) [117], dass Patienten mit Myotoner Dystrophie gegenüber muskelgesunden Probanden eine signifikant schmalere Basalmembran der Kapillaren aufweisen, deren Breite mit zunehmendem Alter des Patienten rasch zunehme (schneller als bei Gesunden). Zierz et Jerusalem (2003) [174] hingegen konnten bei etwa 45 Prozent der Kapillaren von Poly- und Dermatomyositis betroffenen Patienten eine Vervielfältigung der Basalmembran nachweisen. Bezüglich der Kapillardichte gibt es widersprüchliche Angaben: Carry, Ringel et al. (1986) [23] untersuchten diese bei Patienten mit Poly- und Dermatomyositis anhand von Muskelbiopsien und wiesen eine verminderte Anzahl an Kapillaren pro Muskelfaser im Vergleich zu muskelgesunden Kontrollen gleichen Alters nach. Zierz et Jerusalem (2003) [174] hingegen ermittelten ebenso wie Weber, Krix et al. (2006) [162] eine normale Kapillardichte bei Poly- und Dermatomyositis, die nur bei Dermatomyositis im Kindesalter reduziert sei. Des Weiteren berichten sie von einer signifikant erhöhten Vaskularisation gegenüber muskelgesunden Probanden und vermuten eine Korrelation mit der Erkrankungsdauer. Meng, Adler et al. (2001) [109] hingegen konnten bei von Poly- und Dermatomyositis betroffenen Patienten eine höhere Vaskularisation im Vergleich zu muskelgesunden Probanden nachweisen und beschreiben – entgegen den Befunden von Weber, Krix et al. (2006) [162] – einen Trend zu höherer Vaskularisation bei Patienten mit kürzerer Erkrankungs-

dauer. Dass strukturelle Veränderungen an den Kapillaren nachgewiesen werden konnten, spricht für die Annahme einer veränderten Skelettmuskelperfusion bei muskelerkrankten Patienten. Unklar bleibt jedoch, wie exemplarisch die jeweiligen Befunde für das entsprechende Krankheitsbild sind. Sollte im Rahmen künftiger Studien bestätigt werden, dass Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen ein gegenüber Muskelgesunden charakteristisch verändertes Perfusionsprofil aufweisen, könnten Patienten von einer Ultraschalldiagnostik in mehrerer Hinsicht profitieren. Verdachtsdiagnosen könnten nicht-invasiv erhärtet oder unwahrscheinlich gemacht werden. Auch könnten über eine lokal veränderte Skelettmuskelperfusion Biopsiestellen gezielt aufgesucht und somit falsch-negativen Ergebnissen vorgebeugt werden. Patienten würden früher erkannt und einer Behandlung zugeführt. Um die Perfusion skelettmuskelerkrankter Patienten zu beurteilen, ist jedoch die Kenntnis physiologischer Parameter gesunder Kontrollen als Referenz notwendig. Diese gibt es bisher nicht. Ein Anliegen der vorliegenden Studie war, die Skelettmuskelperfusion skelettmuskelerkrankter Patienten derjenigen gesunder Kontrollen gegenüber zu stellen. Dies erfolgte jedoch erst im zweiten Schritt, denn Skelettmuskelperfusion wurde unter Zuhilfenahme ausschließlich geringer Schallenergien bisher nicht untersucht. An erster Stelle stand somit die Überprüfung von Durchführbarkeit und Eignung des gewählten Verfahrens bei der Darstellung von Skelettmuskelperfusion.

## **5.1 Darstellung und Messung von Skelettmuskelperfusion**

### **5.1.1 Historische und etablierte Verfahren**

Im Folgenden werden alternative Verfahren zur Ultraschalluntersuchung vorgestellt, mit welchen die Skelettmuskelperfusion des Menschen bestimmt werden kann. Systematisierte Untersuchungen jedoch sind bisher nicht erfolgt, Referenzwerte nicht verfügbar.

#### 5.1.1.1 Venöse Okklusionsplethysmographie

Bei der Venösen Okklusionsplethysmographie wird mit Hilfe einer Manschette der venöse Abfluss einer Extremität unterbunden, während der arterielle Zufluss unbeeinflusst bleibt. Das Einstromen des arteriellen Blutes lässt die Extremität anschwellen und führt zu einer passiven Längenänderung von Dehnungsmessstreifen, welche die Extremität umschließen. Der Volumenanstieg zu Beginn der Messung entspricht hierbei der arteriellen Stromstärke. Mit zunehmendem Einstrom erhöht sich der venöse Druck, sodass die Geschwindigkeit der Volumenzunahme abnimmt, bis nach einigen Minuten ein Gleichgewicht erreicht wird, bei dem der venöse Druck

dem des Manschettendrucks entspricht. Fließt weiter arterielles Blut in die Extremität, übersteigt der venöse Druck den Manschettendruck und der venöse Fluss setzt wieder ein. Aus der Differenz des Extremitätenumfanges unter Ruhe- und Stauungsbedingungen kann die relative Umfangsänderung – und aus dieser die relative Volumenänderung und damit der Blutfluss – errechnet werden [78, 97, 135, 151]. Das Verfahren der Venösen Okklusionsplethysmographie erlaubt Perfusionmessungen ausschließlich innerhalb von Extremitäten; durch Änderungen des Extremitätenumfanges können Rückschlüsse auf die Perfusion der Körperregion unterhalb der Stauung gezogen werden. Hierbei handelt es sich um eine relative Perfusionszunahme gegenüber einem unbekanntem Ausgangswert, bei der nicht nur die Durchblutung des Skelettmuskelgewebes erfasst wird sondern auch die Perfusion von Haut, Fett- und Bindegewebe. Um ausschließlich die Perfusion des Muskelgewebes zu erhalten, müsste der Perfusionsanteil dieser Strukturen aus der Gesamtpfusion herausgerechnet werden. Ihr Anteil jedoch ist nicht bekannt. Eine Differenzierung zwischen einzelnen Muskeln oder Muskelgruppen ist nicht möglich. Tschakovsky, Shoemaker et al. (1995) [151] ermittelten mit Hilfe dieses Verfahrens die Perfusion des Unterarms bei sechs gesunden Probanden, welche zuvor über einen Zeitraum von 40 Sekunden isometrische Kontraktionsübungen durchgeführt hatten. Die Messungen erfolgten unmittelbar vor, während und nach Öffnen der Verschlussmanschette; je nach Übungseinheit betrug der Blutfluss etwa  $3\text{--}30 \text{ ml} \times 100 \text{ ml}^{-1} \times \text{min}^{-1}$  Gewebe. Zeitgleich führten die Autoren eine dopplersonographische Untersuchung durch; sie wiesen nach, dass die Ergebnisse beider Verfahren gut miteinander korrelieren.

### 5.1.1.2 Magnetresonanzverfahren

Bei der Magnetresonanz-(MR)-Perfusionsbildgebung rufen körpereigene oder extern zugeführte Marker während ihrer Anflutung in das zu untersuchende Gewebe eine vom Grad der Durchblutung abhängige Veränderung der Signalintensität hervor (Perfusion-Weighted Imaging, PWI) und stellen den Blutfluss bis auf kapillare Ebene dar [4, 58, 96, 101, 167]. Beim Arterial Spin Labeling (ASL) hingegen werden keine körperfremden Substanzen zugeführt sondern das eigene Blut durch Radiofrequenzpulse magnetisch markiert. Hierbei wird die Längsmagnetisierung des Blutes verändert und in einem zuführenden Gefäß entweder gesättigt oder invertiert. Ist die Magnetisierung zum Zeitpunkt der Anflutung in das Zielorgan noch nicht vollständig relaxiert, kommt es zu einer Signalabschwächung des Zielgewebes. Die gleichen Messungen werden wiederholt, diesmal jedoch ohne vorherige Markierung, und die Bilder mit und ohne Vorsättigung des Blutes anschließend voneinander subtrahiert. Auf diese Weise bleibt nur das Signal des markierten Blutes übrig und kann entsprechend ausgewertet werden [49, 59, 105, 106, 125, 158,

166]. Ein weiteres Magnetresonanzverfahren, das vollständig nicht-invasiv und strahlungsfrei bei guter räumlicher (1–2 mm) und zeitlicher (bis 100 ms) Auflösung die Perfusion der Skelettmuskulatur darstellen kann, ist die Verwendung des BOLD-Effekts (BOLD: Blood Oxygenation Level Dependent). Dieser Effekt beruht darauf, dass oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin im Blut unterschiedliche magnetische Eigenschaften besitzt und eine Erhöhung der Sauerstoffsättigung mit einer verlängerten Relaxationszeit und einem Signalanstieg in T2-gewichteten Bildern einhergeht [22, 49, 96, 106, 125, 149, 166]. Bilddaten, die mittels Magnetresonanztomographie gewonnenen werden, stellen Momentaufnahmen mit hoher anatomischer Auflösung dar. Die Durchführung dynamischer Messungen jedoch ist nicht möglich; auch scheint der Ruheblutfluss zu gering, um mit Hilfe dieses kostspieligen Verfahrens dargestellt zu werden. Skelettmuskelperfusion wurde im Rahmen verschiedener Studien mit Hilfe von Magnetresonanstechniken dargestellt und ausgewertet. Ausgangspunkt für die Ermittlung von Perfusionsparametern war auch hier die Erstellung von Signal-Zeitintensitätskurven. So untersuchten Duteil, Wary et al. (2006) [49] bei sechs gesunden Probanden die Durchblutung der Wadenmuskulatur nach mehrminütiger Ischämie jeweils unter Einnahme verschiedener Körperpositionen [Extremität flach aufliegend (standard), herabhängend (venöse Füllung) und in die Höhe haltend (venöse Drainierung)]. Folgende Magnetresonanzverfahren kamen hierbei zeitgleich zur Anwendung: 1. BOLD-Effekt, 2. Arterial Spin Labeling. Mit Hilfe von Zeitintensitätskurven wurden ausgewählte Parameter ermittelt und miteinander verglichen: Dauer der reaktiven Hyperämie ( $21 \pm 7$  sec,  $30 \pm 14$  sec,  $29 \pm 9$  sec) und Höhe des maximalen Signalintensitätsanstiegs (etwa  $5\text{--}45$  ml  $\text{min}^{-1}$  pro  $100$  g $^{-1}$ ). Ebenfalls errechnet wurde der prozentuale Anstieg der BOLD-Signalintensität gegenüber der Grundlinie (je nach Übungseinheit  $0,5 \pm 1,2$  %,  $1,3 \pm 1,2$  %,  $4,1 \pm 0,7$  %) und der Signalintensität bei Ischämieende ( $3,4 \pm 0,5$  %,  $5,1 \pm 1,2$  %,  $6,7 \pm 1,4$  %). Frank, Wong et al. (1999) [58] hingegen untersuchten bei vier gesunden Probanden die Skelettmuskelperfusion verschiedener Unterschenkelmuskelgruppen mittels Arterial Spin Labeling während wechselnder Phasen von Plantarflexionen und Ruhehaltung. Perfusionswerte wurden errechnet und zwischen den einzelnen Gruppen verglichen. Hierbei zeigte sich, dass die Zunahme der Durchblutung abhängig zu sein schien von der jeweils untersuchten Muskelgruppe, wobei innerhalb jeder der einzelnen Gruppen Durchblutungsheterogenitäten nachgewiesen wurden (2 Messungen; M. tibialis anterior:  $9,4\text{--}33,4$  bzw.  $10,0\text{--}40,7$  ml/100ml-Gewebe/min, M. peroneus:  $14,6\text{--}62,9$  bzw.  $26,3\text{--}72,3$  ml/100ml-Gewebe/min, M. soleus:  $6,2\text{--}29,4$  bzw.  $12,8\text{--}55,0$  ml/100ml-Gewebe/min, M. gastrocnemius:  $14,9\text{--}32,2$  bzw.  $18,5\text{--}51,1$  ml/100ml-Gewebe/min). Frouin, Duteil et al. (2006) [59] untersuchten mittels Arterial Spin Labeling die Möglichkeit, Gebiete von Interesse anstelle des manuellen Vorgehens automatisiert aufzusuchen. Dies demonstrierten sie anhand der

Skelettmuskelperfusion zehn gesunder Probanden (5 durchschnittlich Trainierte, 5 Elitesportler), welche Plantarflexionen durchführten. Die Messungen umfassten muskuläre Übungen unter ischämischen Bedingungen, während nachfolgender reaktiver Hyperämie und darüber hinaus bis zur Erschöpfung des Probanden. Die Messergebnisse ließen die Autoren folgern, dass das automatisierte Aufsuchen ausgewählter Gebiete von Interesse ein etablierfähiges Verfahren darstelle, das unabhängig vom Vorwissen des Anwenders anwendbar sei.

### 5.1.1.3 Computertomographie

Bei der Computertomographie (CT) handelt es sich um ein digitales Bildgebungsverfahren, das den menschlichen Körper in Querschnitten darstellt. Das computertomographische Bild setzt sich hierbei aus einer Vielzahl von Röntgenbildern zusammen, die aus verschiedenen Richtungen aufgenommen und ausgewertet wurden. Um Skelettmuskelperfusion mit Hilfe dieses Verfahrens darzustellen, ist die intravenöse Applikation eines röntgendichten Kontrastmittels notwendig. Der Signalverstärker verteilt sich gleichmäßig im Blut und gibt während der nachfolgenden computertomographischen Darstellung Aufschluss über die Perfusion innerhalb eines Gebietes von Interesse (Weber, Krix et al., 2007) [164]. Ludman, Volterrani et al. (1993) [100] führten Skelettmuskelperfusionsmessungen mit Hilfe dieses Verfahrens bei 14 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durch und verglichen die gewonnenen Daten mit denjenigen, welche mittels Venöser Okklusionsplethysmographie gewonnen wurden. Die Untersuchungen erfolgten jeweils unter Ruhebedingungen und während reaktiver Hyperämie im Anschluss an eine symptomlimitierte Ergometrieübung und nachfolgender fünfminütiger Gewebeischämie. Die Autoren folgern, dass die Computertomographie für das Darstellen von Skelettmuskelperfusion gut geeignet sei. Goh, Halligan et al. (2006) [61, 62] hingegen untersuchten die Skelettmuskelperfusion bei zehn Patienten mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom vor Beginn des präoperativen Staging; folgende Parameter wurden von ihnen ermittelt: Blutvolumen ( $6,1 \pm 1,3$  ml/100 g Gewebe), Blutfluss ( $5,9 \pm 1,3$  bzw.  $91,1 \pm 34,4$  ml/100 g Gewebe/min), mittlere Flusszeit ( $81,1 \pm 28,9$  bzw.  $7,3 \pm 3,3$  sec) und Permeabilität ( $8,5 \pm 3,9$  bzw.  $14,1 \pm 3,6$  ml/100 g Gewebe/min.). Nachteilig bei der Computertomographie sind die Strahlenbelastung des Patienten und die Verwendung eines im Vergleich zum kontrastmittelgestützten Ultraschall schlechter verträglichen Kontrastmittels.

### 5.1.1.4 Positronenemissionstomographie

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren, mit dessen Hilfe physiologische und biochemische Prozesse dreidimensional und nichtinvasiv in

vivo dargestellt und quantifiziert werden können [10, 112]. Hierfür werden Moleküle, die an verschiedenen Organfunktionen und Stoffwechselfvorgängen teilnehmen, mit positronenemittierenden Radionukleotiden (Tracern) markiert und anschließend intravenös oder oral appliziert [10]. Nach Verteilung der radioaktiven Substanz im Körper erfolgt eine dreidimensionale, zeit- und ortsabhängige Messung und Bildgebung, wobei für die Darstellung von Gewebepfusion radioaktiv markierter Sauerstoff mit einer Halbwertszeit von etwa zwei Minuten Anwendung findet [3, 7, 10, 56, 94, 112, 129, 134, 157]. Mit Hilfe der Positronenemissionstomographie können spezifisch ausgewählte Stoffwechselprozesse sowohl während reaktiver Hyperämie als auch unter Ruhebedingungen dargestellt werden. Es handelt sich jedoch um ein kostspieliges, nicht flächendeckend verfügbares Verfahren, bei dem der Patient eine radioaktive Exposition erfährt. Im Rahmen von Studien wurde die Skelettmuskelperfusion unter verschiedenen Voraussetzungen gemessen. So z.B. bei Ament, Lubbers et al. (1998) [3], deren Studienprotokoll die Durchführung intermittierend isometrischer Kontraktionen der rechten und linken Wade (M. gastrocnemius medialis, M. triceps surae) fünf gesunder Probanden umfasste. Die aufzuwendende Kraft blieb hierbei für das linke Bein dieselbe, während das rechte Bein Kontraktionsübungen unterschiedlicher Intensität durchführte. Anschließend wurde die Zunahme der Radioaktivität – als Ausdruck einer verstärkten Perfusion – innerhalb ausgewählter Gebiete von Interesse gesondert für das linke und das rechte Bein ermittelt und zwischen beiden Beinen verglichen. Laaksonen, Kalliokoski et al. (2003) [94] hingegen untersuchten die Skelettmuskelperfusion des M. quadriceps femoris sowohl während intermittierend isometrischer als auch dynamischer Kontraktionsübungen. Anschließend ermittelten sie im ruhenden bzw. kontrahierenden Muskel den Blutfluss (Ruhender Muskel:  $4,6 \pm 2,7$  bzw.  $3,8 \pm 1,4$  ml min<sup>-1</sup> pro 100 g<sup>-1</sup> Gewebe, Kontraktion isometrisch:  $14,1 \pm 3,5$  ml min<sup>-1</sup> pro 100 g<sup>-1</sup> Gewebe, Kontraktion dynamisch:  $25,0 \pm 3,9$  ml min<sup>-1</sup> pro 100 g<sup>-1</sup> Gewebe).

### 5.1.1.5 Nahinfrarot-Spektroskopie

Die Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) arbeitet auf Grundlage der verschiedenen Absorptionsspektren von Oxyhämoglobin und Deoxyhämoglobin, welche als Teil des Blutes Informationen über die Perfusion eines Gewebes geben können. Kommt es im Anschluss an eine leichte muskuläre Übung oder arterielle Okklusion zu einer Veränderung des Blutflusses, erfasst die Nahinfrarotspektroskopie die veränderte Sauerstoffsättigung innerhalb der Blutgefäße. Durch direkte Platzierung der Sonde auf den Muskel wird auf diese Weise der Blutfluss sowohl während reaktiver Hyperämie als auch unter Ruhebedingungen nichtinvasiv und kontinuierlich in Gefäßen unter zwei Millimetern Durchmesser in Echtzeit dargestellt [96, 115]. Bei der Nahinfrarot-

Spektroskopie handelt es sich um ein nichtinvasives Verfahren, das Skelettmuskelperfusion sowohl während reaktiver Hyperämie als auch unter Ruhebedingungen darstellen kann. Seine geringe Eindringtiefe und das Miterfassen paraperfundierter Gebiete (Haut, Unterhautfettgewebe) limitieren seine Aussagekraft jedoch. Nioka, Kime et al. (2006) [115] untersuchten mit Hilfe der Nahinfrarotspektroskopie die Skelettmuskelperfusion des Unterarms vor, während und nach reaktiver Hyperämie im Anschluss an eine dreiminütige, mittels Blutdruckmanschette (220 mmHg) induzierten Gewebeischämie, wobei sechs der neun Probanden im Anschluss an die ischämische Phase muskuläre Kontraktionen in Form von Faustschlüssen durchführten. Folgende Parameter wurden ermittelt: Hämoglobin total in  $\mu\text{M}/\text{kg}$ , Oxyhämoglobin (total, arteriell, venös) in  $\mu\text{M}/\text{kg}$ , Deoxyhämoglobin total (arteriell, venös) in  $\mu\text{M}/\text{kg}$ , arterieller und venöser Blutfluss (Ruhewert:  $0,276 \mu\text{M Hämoglobin total}/\text{sec}/\text{kg}$ , reaktive Hyperämie: etwa  $0,3\text{--}1,1 \mu\text{M Hämoglobin total}/\text{sec}/\text{kg}$ ), Sauerstoffsättigung (arteriell, venös) in Prozent und arteriell-venöses Blutvolumenverhältnis in Prozent.

### 5.1.1.6 Laser-Doppler-Flowmetry

Bei der Laser-Doppler-Flowmetry (LDF) handelt sich um ein invasives Verfahren, bei dem eine faseroptische Sonde in den Muskel eingebracht wird, mit deren Hilfe anschließend der Blutfluss berechnet werden kann. Das ursprünglich für die Messung von Hautperfusion entwickelte Verfahren wurde dahingehend weiterentwickelt, dass es nun auch die Anwendung für lokale Perfusionsmessungen im Skelettmuskelgewebe erlaubt [93, 128, 172]. Ein Nachteil dieses Verfahrens ist seine Invasivität, welche möglicherweise die lokale Skelettmuskelperfusion beeinflusst. Auch sind Messungen nur unmittelbar dort möglich, wo die faseroptische Sonde eingebracht wurde. Kvernebo, Staxrud et al. (1990) [93] nutzten dieses Verfahren, um die Skelettmuskelperfusion des M. tibialis anterior vor, während und nach jeweils ein, drei und fünf minütiger arteriovenöser Okklusion im Vergleich zur Perfusion des darüberliegenden Hautareals zu untersuchen. Die von ihnen ermittelten Perfusionsparameter wurden in relativen Flusseinheiten (RFU) angegeben und lagen – je nach Übungseinheit – zwischen 0,1 und 8 RFU. Zhang, Lindberg et al. (2001) [172] hingegen ermittelten mit Hilfe der Laser-Doppler-Flowmetry den prozentualen Anstieg des Blutflusses gegenüber der Grundlinie während metabolischer und reaktiver Hyperämie nach Durchführen einminütiger Dorsal- und Plantarflexionen. Während metabolischer Hyperämie betrug der Blutflussanstieg hierbei 150 bzw. 185 Prozent, während reaktiver Hyperämie 150 Prozent; die Grundlinie wurde als Bezugspunkt mit 100 Prozent definiert.

### 5.1.1.7 Indikatorverdünnungsverfahren

Bei den Indikatorverdünnungsverfahren kann aus dem Verhältnis von Blutvolumen und mittlerer Transitzeit einer Region die Perfusion berechnet werden [88, 97, 111]. Hierfür werden dem Kreislaufsystem Indikatoren (z.B. Kälte, Farbstoffe, radioaktive Substanzen) zugeführt und anschließend stromabwärts aus der Konzentration des Indikators Rückschlüsse auf das Blutvolumen gezogen, welches den Indikator aufgenommen und transportiert hat [69]. Nicht geklärt werden konnte, wo der Indikator genau injiziert, in welcher Lokalisation und auf welche Weise Skelettmuskelperfusion gewonnen werden kann. Mishra, Haining et al. (1980) [111] untersuchten mit Hilfe eines Indikatorverdünnungsverfahrens den durchschnittlichen Blutfluss verschiedener Muskeln (M. biceps brachii, M. deltoideus, M. gastrocnemius und M. quadriceps femoris) unter Ruhebedingungen und nach Kontraktionsübungen (Flexion im Ellenbogengelenk, Abduktion der Schulter gegen Widerstand und Gehen auf dem Laufband) während reaktiver Hyperämie. Der Ruhewert des Bizepsmuskels betrug hierbei  $14,1 \pm 1,2$  ml/min/100g, der Wert während reaktiver Hyperämie  $38,1 \pm 9,0$  ml/min/100g.

### 5.1.1.8 Gewebe-Clearance-Methoden

Mit Hilfe radioaktiver Indikatoren (z.B. Xenon 133, Krypton 85) kann der nutritive Blutfluss in kleinen, örtlich begrenzten Geweberegionen dargestellt werden. Hierfür wird eine bestimmte Menge des schnell diffundierenden Indikators direkt in den Muskel injiziert, der anschließend aus dem intramuskulären Depot über die Kapillarwände in den Blutstrom gelangt und fortgetragen wird. Ein Gamma-Zähler zeichnet die hierfür benötigte Zeit auf und gibt auf diese Weise – da sich die Abflutung eines diffusiblen Trägers vom Gewebe nach dem Kety-Schmidt-Prinzip proportional zum Blutfluss verhält – Aufschluss über den lokalen Blutfluss [16, 17, 56, 74, 92, 97, 111, 172]. Nachteile dieses Verfahrens sind der Einsatz radioaktiver Substanzen und seine verhältnismäßig hohe Kostenintensität. Bonnelykke, Wroblewski et al. (2000) [17] untersuchten mit Hilfe einer Gewebe-Clearance-Methode die Skelettmuskelperfusion des M. tibialis anterior vor und nach Durchführen einer Ergometrieübung bei Probanden in aufrechter bzw. liegender Position (Rückenlage). Folgende Werte wurden ermittelt: Ruheblutfluss  $1,13$  bzw.  $1,03$  ml x  $(100\text{g} \times \text{min})^{-1}$  und Blutfluss während metabolischer Hyperämie:  $1,23$  bzw.  $1,44$  ml x  $(100\text{g} \times \text{min})^{-1}$ . Der relative Blutfluss während Ergometrie stieg in aufrechter Position auf das  $5,5 \pm 3,7$ -fache, in Rückenlage auf das  $10 \pm 6$ -fache seines Ausgangswertes an. Held, Schreier et al. (1974) [74] hingegen nutzten die Gewebe-Clearance-Methode, um die Skelettmuskelperfusion des M. biceps brachii und M. flexor carpi ulnaris nach mehrmaligen Anhebens eines Gewichtes und



die Perfusion des Thenars während kräftigen Faustschlusses bei erhobenen Armen zu untersuchen. Die Angaben beider Studien erfolgten in  $\text{ml} \times (100 \text{ g} \times \text{min})^{-1}$ .

### 5.1.2 Kontrastmittelgestützter Ultraschall

Skelettmuskelperfusionsmessungen mit Hilfe kontrastmittelgestützter Ultraschallverfahren wurden bisher nur selten durchgeführt. Nur eine publikatorisch aktive Arbeitsgruppe (Weber, Krix et al.) gibt es, die Skelettmuskelperfusion beim Menschen mit Hilfe eines solchen Verfahrens untersucht hat. Sechs Arbeiten wurden hierzu veröffentlicht, die im Folgenden beschrieben werden. Der Untersuchungsaufbau gestaltete sich jeweils identisch: Nach 20-minütiger Ruhephase in einem dunklen, ruhigen, kühltemperierten Raum ( $20^{\circ}\text{C}$ ) erfolgten die Perfusionmessungen (Ultraschallgerät: Acuson Sequoia S512, Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, Frequenz: 7 MHz, Strahlenbreite: 0,8 mm). Hierfür stellten die Autoren mit Hilfe eines Linearschallkopfes (15L8w) den zu untersuchenden Muskel im Querschnitt dar, injizierten anschließend zehn Milliliter des Ultraschallkontrastmittels Levovist® als Bolus über eine antekubitale Vene des kontralateralen Armes, gefolgt von einer Injektion 15 ml 0,9 % Natriumchlorid. Anschließend wurde nach initialer Zerstörung der Mikrobläschen durch einen hochenergetischen Ultraschallimpuls (Destruktions-Reperfuionsverfahren, Mechanischer Index: 1,9 bei minimaler Sensivität) die frühe Phase der Wiederauffüllungskinetik mit Hilfe eines kontinuierlichen Videos (Bildwiederholrate: 1,67 sec bei einer Pulsintervallzeit von 0,6 sec) aufgezeichnet und während dieser Zeit die Position des Schallkopfes nicht verändert. Nach 75 Sekunden bewegte der Untersucher den Linearschallkopf langsam und kontinuierlich in Richtung proximales Muskelende, um in dieser Lokalisation – hier wurden die Mikrobläschen zu Anfang nicht zerstört – die späte Phase der Wiederauffüllung aufzuzeichnen. Die Ultraschallsonde wurde hierbei gedreht, sodass sie nun die Längsseite und nicht mehr den Querschnitt des Muskels abbildete. Anschließend erfolgte die Analyse der einzelnen Bildpunkte innerhalb eines Gebietes von Interesse (Größe  $2,0 \times 2,75 \text{ cm}$  bei einer Tiefe von 0,5 cm) unter der Annahme, dass sich diese proportional zur Mikrobläschenkonzentration verhalte. Für die Ermittlung definierter Parameter (Blutfluss bzw. Perfusion, Blutvolumen und Blutflussgeschwindigkeit) verwendeten die Autoren das Lineare/Hyperbole Modell [siehe *Abschnitt 3.4.5*]. Als Messwert der frühen Wiederanflutungsphase diente die maximale Ultraschallsignalintensität nach Bolusinjektion innerhalb des ausgewählten Gebietes von Interesse. Um Messfehler zu vermeiden, schlossen die Autoren jeweils zwei Werte unmittelbar vor und nach Erreichen des Maximums ein und kalkultierten das Mittel dieser fünf Werte über der Grundlinie. Für die Errechnung der späten Wiederauffüllungsphase wurde die Gesamtheit der ermittelten Werte als das maximale Plateau der Wiederauffüllungskurve mit ein-

bezogen. Größere Gefäße, die bereits ohne Kontrastmittelgabe Dopplersignale zeigten, wurden von vorne herein mittels Grundlinienkorrektur ausgeschlossen, die Angaben erfolgten als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.

Publikation 1 [91]: *Assessment of skeletal muscle perfusion using contrast-enhanced ultrasonography* (Krix, Weber et al., 2005). Im Rahmen dieser Studie untersuchten die Autoren die Skelettmuskelperfusion des rechten M. biceps brachii muskelgesunder Probanden unter Ruhebedingungen (10 Personen) und während metabolischer Hyperämie im Anschluss an eine festgelegte Übungseinheit (7 Personen: 2-minütige Flexion mittels 8 kg wiegender Hantel) in sitzender Position (erste Messung). Anschließend wurden die gewonnenen Perfusionsdaten mit denjenigen verglichen, welche mittels Venöser Okklusionsplethysmographie der Unterarmflexoren (rechte Extremität, jeweils gemittelte Werte aus fünf durchgeführten Messungen) ermittelt wurden. Auch die Untersuchung mittels Plethysmographie erfolgte unter Ruhebedingungen und unmittelbar im Anschluss an eine festgelegte Übungseinheit (2-minütige Handgreif-Übung mit 65–70 % der individuellen maximalen Kontraktionskraft bei einer Kontraktionsfrequenz von 1 Hz). Um die Reproduzierbarkeit des Testverfahrens zu ermitteln, führten die Autoren eine Woche später die Perfusionsmessungen unter selben Bedingungen erneut durch (zweite Messung). Folgende Ergebnisse wurden insgesamt erzielt: Die Perfusion konnte während metabolischer Hyperämie und unter Ruhebedingungen mit Hilfe des kontrastmittelgestützten Ultraschalls dargestellt werden. Folgende Werte wurden hierbei unter Ruhebedingungen ermittelt: Perfusion  $3,0 \pm 2,3$  ml/sec (Bereich:  $0,2 \pm 10,0$  ml/sec), Blutvolumen  $10,1 \pm 5,4$  OE, Blutflussgeschwindigkeit  $0,25 \pm 0,18$  mm/sec. Nach Durchführen der Kontraktionsübungen kam es im Rahmen beider Untersuchungsverfahren zu einem Anstieg der ermittelten Perfusionsparameter. Beim kontrastmittelgestützten Ultraschall ergaben sich hierbei folgende Werte: Perfusion  $23 \pm 11$  ml/sec, Blutvolumen  $27,2 \pm 3,4$  OE und Blutgeschwindigkeit  $0,66 \pm 40$  mm/sec. Im Vergleich zu den unter Ruhebedingungen gewonnenen Werten zeigten sich die Perfusionsdaten, welche während reaktiver Hyperämie ermittelt wurden, eine Woche später gut reproduzierbar und korrelierten gut im Vergleich zwischen erster und zweiter Messung ( $r = 0,83$ ;  $p < 0,5$ ). Eine signifikante Korrelation ergab auch der Vergleich beider Untersuchungsverfahren bezüglich der Parameter Perfusion ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,001$ ), Blutvolumen ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,001$ ) und der nach Durchführung von Kontraktionsübungen ermittelten Blutflussgeschwindigkeit ( $r = 0,72$ ;  $p = < 0,001$ ). Die mittels Ultraschall unter Ruhebedingungen gemessenen Perfusionsparameter des M. biceps brachii ergaben höhere Werte als diejenigen, welche mittels Venöser Okklusionsplethysmographie innerhalb der Unterarmflexoren ermittelt wurden.

Publikation 2 [162]: *Pathologic skeletal muscle perfusion in patients with myositis: Detection with quantitative contrast-enhanced US – initial results (Weber, Krix et al., 2006).* Im Rahmen dieser Studie untersuchten die Autoren Skelettmuskelperfusion am Beispiel des rechten M. biceps brachii zehn muskelgesunder Kontrollen (2 Frauen, 8 Männer, mittleres Alter: 24–32 Jahre) und 22 Patienten (16 Frauen, 6 Männer, mittleres Alter: 35–69 Jahre) mit klinischem Verdacht auf Poly- bzw. Dermatomyositis. Ziel hierbei war es zu ermitteln, ob sich Patienten mit Verdacht auf bzw. gesicherter entzündlicher Muskelerkrankung von muskelgesunden Probanden bezüglich ihres Perfusionsprofils unterscheiden und ob mit Hilfe des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls entzündungsbedingte Veränderungen der Skelettmuskelperfusion nachgewiesen werden können. Des Weiteren wurden von jedem Studienteilnehmer T1-, T2- und fettsupprimierte Magnetresonanzbilder erstellt und von allen Patienten eine Muskelbiopsie gewonnen; die Ergebnisse anschließend miteinander verglichen. Als Einschlusskriterien für Patienten wählten die Autoren einen begründeten klinischen Verdacht auf das Vorliegen einer entzündlichen Muskelerkrankung aufgrund neurologischer, dermatologischer oder rheumatologischer Untersuchungsergebnisse: Eine symmetrische, proximal betonte Muskelschwäche unter Mitbeteiligung der oberen Extremität, erhöhte Muskelenzyme im Serum (Kreatinkinase > 45 U/l, Aldolase, Laktatdehydrogenase oder Transaminasen) und elektromyographisch nachweisbare myopathische Veränderungen und bei Patienten mit Verdacht auf Dermatomyositis zusätzlich das Vorliegen typischer Hauterscheinungen. Muskelgesunde Probanden erfüllten folgende Einschlusskriterien: Kein Anhalt für muskuläre oder kardiologische Erkrankungen in der Vergangenheit, eine Muskelkraft von 5 BMRC, normale Serumwerte der Kreatinkinase, normales Muskel-Grauwertbild in der Duplexsonographie und keine Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der Perfusionsmessungen. Als Ausschlusskriterien galten absolute und relative Kontraindikationen gegen das Kontrastmittel Levovist® (Herzerkrankungen, Schwangerschaft, Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Überwachung). Der ermittelte Kraftgrad aller Patienten betrug  $4 \pm 1$  BMRC. Folgende Untersuchungsergebnisse wurden im Rahmen der Perfusionsmessungen gewonnen: Patienten, bei denen histologisch das Vorliegen einer entzündlichen Muskelerkrankung bestätigt wurde (insgesamt 8 Patienten: 3 Patienten mit PM und 5 Patienten mit DM) zeigten gegenüber Patienten ohne histologisches Bild einer Myositis (Diagnosen: z.B. alkoholische bzw. dystrophische Myopathie, Polymyalgia rheumatica, psychosomatisches Erkrankungsbild, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom) eine deutlich erhöhte Blutflussgeschwindigkeit ( $p = 0,01$ ), einen deutlich erhöhten Blutfluss ( $p = 0,001$ ) und ein deutlich erhöhtes Blutvolumen ( $p = 0,002$ ). Auch war die Blutflussgeschwindigkeit ( $p = 0,001$ ), der Blutfluss ( $p = 0,002$ ) und das Blutvolumen ( $p = 0,06$ ) bei Patienten mit histologisch gesicherter Myositis signifikant höher als bei muskelgesunden Kontrol-

len. Der Blutfluss zwischen muskelgesunden Probanden und Patienten ohne histologisches Bild einer Myositis war nicht signifikant verschieden ( $p = 0,64$ ), das Blutvolumen bei Probanden jedoch signifikant höher ( $p = 0,004$ ) und die Blutflussgeschwindigkeit signifikant geringer ( $p = 0,018$ ) als bei Patienten ohne Myositis. Bei gesicherter Myositis betrug das Blutvolumen  $14,66 \pm 5,71$  OE, der Blutfluss  $16,50 \pm 14,74$  ml/sec und die Blutflussgeschwindigkeit  $1,07 \pm 0,66$  mm/sec. Die Auswertung der Perfusionsdaten von Patienten ohne Myositis ergab folgende Werte: Blutvolumen  $4,95 \pm 4,36$  OE, Blutfluss  $2,36 \pm 1,78$  ml/sec und Blutflussgeschwindigkeit  $0,50 \pm 0,23$  mm/sec; bei muskelgesunden Probanden wurden folgende Werte ermittelt: Blutvolumen  $10,74 \pm 5,18$  OE, Blutfluss  $2,77 \pm 1,80$  ml/sec und Blutflussgeschwindigkeit  $0,27 \pm 0,16$  mm/sec.

Publikation 3 [161]: *Relationship of skeletal muscle perfusion measured by contrast-enhanced ultrasonography to histologic microvascular density (Weber, Krakowski-Roosen et al., 2006)*. Im Rahmen dieser Publikation wurde bei 23 gesunden Probanden (10 Frauen, 13 Männer, mittleres Alter: 54 Jahre, Bereich: 39–65 Jahre) die Skelettmuskelperfusion des rechten distalen M. vastus lateralis untersucht und die gewonnenen Daten mit der mikrovaskulären Dichte einer ipsilateralen Muskelbiopsie desselben Muskels verglichen. Ziel hierbei war herauszufinden, ob die mit Hilfe kontrastmittelgestützten Ultraschalls gewonnenen Perfusionsparameter das aktuelle Blutangebot der muskulären Kapillaren wiedergeben. Als Einschlusskriterium für die Studienteilnahme galt eine maximale, auf das Körpergewicht bezogene Sauerstoffaufnahme von  $23\text{--}66$  ml  $\times$  min<sup>-1</sup>  $\times$  kg<sup>-1</sup>. Vor Beginn der Perfusionsmessungen erfolgte eine initiale klinische Untersuchung der Studienteilnehmer einschließlich der Bestimmung des venösen Hämatokrit- und Hämoglobinwertes, des Blutdrucks, der maximalen Sauerstoffaufnahmekapazität und eine Elektrokardiographie unter Ruhebedingungen. Als Ausschlusskriterien wählten die Autoren absolute oder relative Kontraindikationen gegen das Kontrastmittel Levovist® und weitere kardiovaskuläre, respiratorische, renale, hepatische, neurologische, psychiatrische oder entzündliche Erkrankungen, maligne Neoplasien und orthopädischer Beschwerden im Bereich der unteren Extremität. Anhand der Biopsien wurden folgende Parameter ermittelt: Totale Querschnittsmenge der Kapillaren (Kapillardichte/mm<sup>2</sup> bzw. mikrovaskuläre Dichte), Kapillar-zu-Faser-Verhältnis und individuelle Menge an Kapillar-Faserkontakten (KFK) von mindestens 30 nicht-benachbart liegenden Fasern pro Querschnittsgebiet. Im Vergleich der Ergebnisse beider Verfahren zeigte sich eine gute Korrelation; eine enge Korrelation zwischen ermittelten Perfusionswerten und der mikrovaskulären Dichte innerhalb des Skelettmuskels konnte nachgewiesen werden. Die Daten, welche mit Hilfe des kontrastmittelgestützten Ultraschalls unter Ruhebedingungen gewonnen

wurden, erbrachten individuell sehr unterschiedliche Werte; die Skelettmuskeldurchblutung betrug hierbei  $1,3 \pm 1,3$  ml/sec und  $3,6 \pm 3,6$  ml/sec, die Blutflussgeschwindigkeit  $0,6 \pm 0,8$  mm/sec, die mittlere Kapillardichte  $331/\text{mm}^2$  (Bereich: 207–469/ $\text{mm}^2$ ). Pro Muskelfaser konnten durchschnittlich 3,6 Kapillarfaserkontakte (Bereich: 2,3–6,5 KFK) nachgewiesen werden. Das lokale Blutvolumen korrelierte signifikant – bei allen Studienteilnehmern – mit der mittleren Anzahl an Kapillarfaserkontakten ( $r = 0,53$ ). Zwischen den weiteren gewonnenen Perfusionenparametern (Blutfluss, Blutflussgeschwindigkeit) und den Ergebnissen der histologischen Untersuchung zeigte sich eine nur geringe Korrelation bei sehr variablen Werten. Die ermittelten Perfusionenparameter korrelierten nicht mit anderen Parametern wie Alter, Körpergewicht oder Körpergröße.

Publikation 4 [159]: *Contrast-enhanced ultrasound in Dermatomyositis- and Polymyositis* (Weber, Jappe et al., 2006). Im Rahmen der vierten Studie wurde die Skelettmuskelperfusion bei Patienten mit Verdacht auf Dermato- (19 Patienten) bzw. Polymyositis (16 Patienten) mit Hilfe des kontrastmittelgestützten Ultraschalls gemessen, die Ergebnisse anschließend mit denjenigen verglichen, welche mittels Magnetresonanzverfahren (1,5-Tesla-unit, 24 Patienten) gewonnen wurden. Bei elf Patienten wurde die Verdachtsdiagnose einer Myositis aufgrund typischer histologischer Veränderungen im Rahmen einer Muskelbiopsie bestätigt. Einschluss- und Ausschlusskriterien entsprachen den im Rahmen der dritten Studie beschriebenen Voraussetzungen. Die Zeit zwischen Beginn erster muskulärer Symptome und der Perfusionenmessungen betrug bei der Gesamtgruppe muskelerkrankter Patienten  $4 \pm 4$  Monate, bei Patienten, bei denen eine Myositis histologisch bestätigt wurde (11 Patienten)  $2 \pm 1$  Monate. Patienten ohne Poly- bzw. Dermatomyositis wiesen folgende Erkrankungen auf: Alkoholische Myopathie, dystrophische Myopathie, Fibromyalgie, metabolische Myopathie, neurogene muskuläre Atrophie, Polymyalgia rheumatica, gemischte Bindegewebserkrankung, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom und Systemischer Lupus Erythematoses. Untersucht wurde die Skelettmuskelperfusion in einem von der Lokalisation der zuvor durchgeführten Muskelbiopsie (M. biceps brachii oder M. vastus lateralis) abhängigen Bereich. Patienten mit histologisch gesicherter Myositis zeigten hierbei eine signifikant höhere Blutflussgeschwindigkeit (Dermatomyositis:  $p = 0,01$ , Polymyositis:  $p < 0,001$ ), einen signifikant höheren Blutfluss (Dermatomyositis:  $p < 0,001$ , Polymyositis:  $p < 0,001$ ) und ein signifikant höheres Blutvolumen (Dermatomyositis:  $p = 0,007$ , Polymyositis:  $p < 0,001$ ) als Patienten, bei denen der Verdacht einer entzündlichen Muskelerkrankung bioptisch nicht bestätigt wurde. Mit Hilfe des Parameters „Blutfluss“ konnte eine Myositis am ehesten nachgewiesen

werden (Sensivität: 73 %, Spezifität: 91 %, Positiv Prädiktiver Wert: 80 %, Negativ Prädiktiver Wert: 88 %).

Publikation 5 [164]: *Quantitative evaluation of muscle perfusion with CEUS and with MR* (Weber, Krix et al., 2007). Im Rahmen dieser Veröffentlichung stellen die Autoren den kontrastmittelgestützten Ultraschall dem Verfahren der Magnetresonanztomographie gegenüber, beschreiben ihre Funktionsweise, ihre Vor- und Nachteile und schlussfolgern, dass beide Verfahren geeignet sind, Skelettmuskelperfusion bei Gesunden und Patienten mit Muskelerkrankungen zu ermitteln.

Publikation 6 [163]: *Assessment of metabolism and microcirculation of healthy skeletal muscle by magnetic resonance and ultrasound techniques* (Weber, Krix et al., 2007). Ziel dieser Studie war zu prüfen, ob ausgewählte Parameter, welche mittels Magnetresonanztomographie und Ultraschall gewonnen wurden mit Daten korrelieren, welche anhand einer Muskelbiopsie und Blutparametern ermittelt worden sind. Die Untersuchungen (Magnetresonanztomographie: Querschnitt der Knieextensoren, Ultraschall und Biopsien: M. vastus lateralis) erfolgten hierbei am Beispiel gesunder Skelettmuskeln 34 gesunder Probanden mit unterschiedlichem körperlichen Aktivitätspotential. Die Teilnehmer wurden nach Kriterien der Sauerstoffkapazität bezogen auf das Körpergewicht (23–66 ml/min/kg) ausgewählt. Die Auswertung der Daten zeigte einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß physischer Kondition und der Variabilität von Skelettmuskelperfusion und Stoffwechsel unter Ruhebedingungen. Die höchsten Perfusionswerte und stärkste histologische Kapillarisation zeigten sich bei Probanden mit bester Kondition. Zwischen der Phosphokreatinmenge und der Fasergröße sowie dem Knieextensoren-Querschnitt bestand eine positive Korrelation, eine negative hingegen in Bezug auf myozelluläre Lipide und Trimethylammoniummenge (31P- und 1H-MR-Spektroskopie). Das mittels Ultraschall errechnete lokale Blutvolumen korrelierte mit verschiedenen histologischen Parametern.

**Tabelle 14** Unter Ruhebedingungen gewonnene Perfusionsparameter (Weber, Krix et al.) [91, 161, 162]

	Studie 1 MG (n=10)	Studie 2 MG (n=23)	Studie 3	
			MG (n=10)	PM/DM (n=8)
Perfusion/Blutfluss (ml/sec)	3,0 ± 2,3	1,3 ± 1,3	2,8 ± 1,8	16,5 ± 14,7
Blutvolumen (OE)	10,1 ± 5,4	3,6 ± 3,6	10,7 ± 5,2	14,7 ± 5,7
Blutflussgeschwindigkeit (OE)	0,25 ± 0,18	0,6 ± 0,8	0,27 ± 0,16	1,07 ± 0,66

### 5.2 Methodenkritik

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde ein neues Verfahren zur Darstellung von Skelettmuskelperfusion etabliert. Sowohl während reaktiver Hyperämie als auch unter Ruhebedingungen konnte die Skelettmuskelperfusion muskelgesunder Probanden und muskelerkrankter Patienten mit Hilfe des kontrastmittelgestützten Ultraschalls am Beispiel des M. biceps brachii ermittelt werden. Die Perfusionsdarstellungen erfolgten jeweils unter Anwendung ausschließlich geringer Schallenergien. Mit Hilfe gewonnener Bilddaten war die Erstellung arterieller, parenchymatöser und venöser Zeitintensitätskurven möglich, und – anhand derer – die Ermittlung verschiedener Perfusionsparameter: Grundlinienwert des Kontrastmittels in relativen Intensitätseinheiten, Startpunkt der Kontrastmittelanflutung in Sekunden, maximaler Signalintensitätsanstieg in relativen Intensitätseinheiten und benötigte Zeit bis zum Erreichen der maximalen Signalintensität in Sekunden. Für die Durchführung von Perfusionsmessungen während reaktiver Hyperämie erfolgte zuvor die Stauung des Armes mit Hilfe eines modifizierten Ischämietests. Es wurde angenommen, dass die Kumulation von Stoffwechselprodukten während induzierter Ischämie nach Stauungsende zu einem temporär erhöhten – und messbaren – Blutfluss führt. Der Laktatspiegel spielte hierbei eine besondere Rolle, da er im Rahmen verschiedener Muskelerkrankungen verändert sein kann. So z.B. weisen Mitochondriomyopathien unter Ruhebedingungen häufig normwertige Laktatspiegel auf, welche unter Belastung gegenüber Muskelgesunden verstärkt ansteigen. Dies geschieht, weil Pyruvat in defekten Mitochondrien nicht ausreichend oxidiert – und stattdessen durch die zytosolische Laktat-Dehydrogenase zu Laktat reduziert wird, wodurch sich das Stoffwechselprodukt im Muskelgewebe anhäuft und im venösen Blut nachgewiesen werden kann [40]. Hanisch, Eger et al. (2006) [71] verglichen die Laktatproduktion bei Patienten mit Mitochondriomyopathien, anderen Myopathieformen (u.a. Myotone Dystrophie Typ I, Proximale Myotone Myopathie, Polymyositis, Dermatomyositis) und muskelgesunden Probanden mit Hilfe eines nicht-ischämischen- und des klassischen Laktat-Ischämietests. Beide Verfahren führten zu einem ähnlich starken Laktatanstieg; der spezifische Anstieg bei Patienten mit „anderen“ Muskelerkrankungen war hierbei gegenüber muskelgesunden Kontrollen signifikant erhöht. Bei Mitochondriomyopathien war dies nicht der Fall. Im Rahmen einer weiteren Studie (Hanisch, Muser et al., 2006) [72] bestimmten die Autoren bei Patienten mit genetisch gesicherter Mitochondriomyopathie, anderen Myopathieformen und muskelgesunden Kontrollen den venösen Laktatspiegel in Ruhe, während und nach 15-minütiger Ergometrieübung. Die Spezifität des Laktatanstiegs betrug hierbei 92–96 %, die Sensitivität 33 % (unter Ruhebedingungen), 58 % (während Ergometrieübung) bzw. 67 % (nach Ergometrieübung). Es zeigte sich, dass

der Laktatspiegel bei Patienten mit Mitochondriomyopathie unabhängig davon anstieg, ob myopathische Symptome vorlagen oder nicht [118]. Interessant wäre zu prüfen, welchen Einfluss der Laktatspiegel auf die lokale Skelettmuskelperfusion nimmt. Dies könnte anhand von Muskelerkrankungen untersucht werden, die mit einem verminderten bzw. fehlenden Laktatanstieg einhergehen. Der Morbus McArdle z.B. zeichnet sich durch einen fehlenden Laktatanstieg im Rahmen des Laktat-Ischämietests aus [71] und führt möglicherweise zu einer verminderten reaktiven Flussantwort gegenüber Muskelgesunden. Systematisierte Untersuchungen zur Skelettmuskelperfusion während reaktiver Hyperämie bei gleichzeitiger Bestimmung des Laktatwertes wurden bisher jedoch nur bei Muskelgesunden durchgeführt. So untersuchten Osada, Katsumura et al., 2003) [118] die Unterarmdurchblutung bei Probanden nach Durchführung eines konventionellen Laktatischämietests mittels Dopplersonographie und verglichen die gewonnenen Werte mit denjenigen, welche im Rahmen metabolischer Hyperämie ohne Stauung ermittelt wurden. Hierfür erfolgten isometrische Kontraktionsübungen (Handgreifübungen) unterschiedlicher Dauer und Intensität. Die anschließende Datenauswertung zeigte, dass die Skelettmuskelperfusion während reaktiver Hyperämie signifikant zunahm und die hyperämische Antwort nach reaktiver Hyperämie stärker ausfiel als nach metabolischer. Auch im Rahmen der vorliegenden Studie konnte ein statistisch signifikanter Anstieg der Skelettmuskelperfusion während reaktiver Hyperämie gegenüber der Ruhemessungen ermittelt werden. Sowohl bei muskelgesunden Probanden als auch der Gesamtgruppe muskelerkrankter Patienten verkürzte sich während reaktiver Hyperämie die Zeitspanne zwischen Beginn der arteriellen Anflutung und Erreichen der maximalen arteriellen Signalintensität ( $\Delta SP_A - ZMS_A$ ) statistisch signifikant gegenüber der hierfür benötigten Zeit unter Ruhebedingungen (Kontrollen:  $p = 0,0020$ , Patienten:  $p < 0,0001$ ). Auch der maximale venöse Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) zeigte während reaktiver Hyperämie statistisch signifikant höhere Werte (Kontrollen:  $p = 0,0034$ , Patienten:  $p = 0,0003$ ). Somit konnte nachgewiesen werden, dass während reaktiver Hyperämie sowohl die Geschwindigkeit der arteriellen Kontrastmittelanflutung als auch das venöse Kontrastmittelvolumen zugenommen hat. Es ist anzunehmen, dass auch der parenchymatöse Kontrastmittelfluss während reaktiver Hyperämie eine signifikante Zunahme verzeichnete. Allerdings konnte dies statistisch nicht belegt werden, da der parenchymatöse Kontrastmittelfluss unter Ruhebedingungen zu gering ausfiel, um der Ermittlung von Perfusionsparametern zu dienen. Dass der arterielle Grundlinienwert ( $GLW_A$ ) während reaktiver Hyperämie statistisch signifikant verminderte Werte zeigte (Kontrollen:  $p = 0,0067$ , Patienten:  $p < 0,0001$ ) lässt sich am ehesten durch das vorangegangene Stauen des Armes erklären. Die Komprimierung von Strukturen (Gefäße, Muskel, Bindegewebe) könnte zu einer Helligkeitsabnahme des Ausgangs-Grauwertbildes mit nachfolgender Abnahme der Signalintensität geführt



haben. Weshalb hiervon nur der venöse Grundlinienwert betroffen war bleibt jedoch unklar. Im Folgenden gilt es zu diskutieren, warum im Vergleich anderer Perfusionsparameter, wie z.B. der maximalen arteriellen Signalintensität ( $MSI_A$ ) und der Zeitspanne zwischen Beginn der arteriellen bzw. venösen Kontrastmittelanflutung und Erreichen maximaler venöser Signalintensität ( $\Delta SP_A - ZMS_V$ ,  $\Delta SP_V - ZMS_V$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied nicht nachgewiesen werden konnte. Die Stauung eines Muskels führt nach etwa drei Minuten Ischämie aufgrund lokaler Kumulation vasoaktiver Substanzen zu einer maximalen Vasodilatation [118]. Möglicherweise war der Stauungszeitraum von zweieinhalb Minuten Länge zu kurz gewählt, um eine genügend starke Gefäßerweiterung zu gewährleisten. Im Hinblick auf maximale Vasodilatation könnte es sinnvoll sein, dem klassischen Laktat-Ischämietest entsprechend die Stauung mit muskulären Kontraktionen zu kombinieren, um das Kumulieren von Stoffwechselprodukten und damit einen postischämischen Blutflussanstieg zu provozieren. Dass die Intensität der Stauung ausreichend gewesen war um Ischämie zu induzieren, zeigte der arteriovenöse Flussabbruch im Rahmen der Duplexsonographie [siehe *Abbildungen 15*]; er wurde vor jeder Perfusionsmessung kontrolliert. Möglicherweise war auch der Zeitraum zwischen erster und zweiter Messung zu knapp gewählt. Die Perfusionsmessungen unter Ruhebedingungen erfolgten 4 Minuten 45 Sekunden nach Stauungsende unter Annahme, dass dieser Zeitraum ausreichend sei, um den Blutfluss auf seinen Ruhewert zurückzuführen. Da die exponentielle Abnahme des Blutflusses nach mehrminütiger Okklusion erst im Anschluss an ein hyperämisches Plateau erfolgt, könnten die Ruhemessungen in jenen Zeitraum noch erhöhter Muskelperfusion gefallen sein. Gegen diese Annahme jedoch spricht die unter Ruhebedingungen ermittelte parenchymatöse Kontrastmittelkurve, welche zu gering war, um Perfusionsparameter zu ermitteln. Dies zeigt, dass eine signifikante Abnahme – zumindest des parenchymatösen – Blutflusses zwischen erster und zweiter Messung erfolgt sein muss. Auch dass sich der venöse Grundlinienwert während reaktiver Hyperämie signifikant geringer zeigte als unter Ruhebedingungen, spricht hierfür. Damit Ruhemessungen nicht während des hyperämischen Plateaus erfolgen, ist künftig zu erwägen, diese den Messungen während reaktiver Hyperämie voranzustellen. Insgesamt konnten während reaktiver Hyperämie in 83–100 Prozent der Fälle alle Perfusionsparameter ermittelt werden. Bei 16 Studienteilnehmern (35 %) – drei Probanden (19 %) und 13 Patienten (43 %) – jedoch war im Rahmen der Auswertung venöser Kurvenverläufe nicht sicher zu identifizieren, ob der maximale venöse Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) innerhalb der Messzeit erreicht wurde oder ob der Kurvenverlauf nach Ende der Videoaufnahme einen weiteren Anstieg zeigen würde. Ähnliches gilt für die Messungen unter Ruhebedingungen: In 50–83 Prozent der Fälle konnten Perfusionsparameter anhand von Zeitintensitätskurven ermittelt werden. Eine Ausnahme bildete hierbei der parenchymatöse Fluss, der

als Signalintensitätskurve zwar abgebildet werden konnte, jedoch zu gering war, um für die Ermittlung von Perfusionsparametern zu dienen. In die weitere Analyse gingen unter Ruhebedingungen deshalb nur arterielle und venöse Werte ein. Auch hier konnte der maximale venöse Signalintensitätsanstieg ( $MSI_v$ ) nicht bei allen als absoluter Maximalwert bestimmt werden. Dies traf auf insgesamt zehn Teilnehmer (22 %) zu – drei Probanden (19 %) und sieben Patienten (23 %). Sollte der venöse Fluss nach Aufnahmeende weiter angestiegen sein, ist im Rahmen der statistischen Auswertung von falsch-niedrigen Werten des Parameters  $MSI_v$  sowohl während reaktiver Hyperämie als auch unter Ruhebedingungen auszugehen. Um dieses Problem künftig zu vermeiden, ist die Verwendung längerer Messzeiten (vorliegende Studie: 15 sec) zu empfehlen. Bei langdauernden Messesequenzen ist ferner die Applikation einer kontinuierlichen Kontrastmittelinfusion anstelle des Boluskinetikverfahrens zu erwägen. Hierdurch könnten Aufnahmen von längerer Dauer erstellt und weitere Perfusionsparameter (z.B. Analyse des Gebietes unterhalb der Kurve, Kurvenbreite und Charakteristiken bezüglich des Kontrastmittelabflutens) ermittelt werden. Im Vergleich der Perfusionswerte verschiedener Gruppen fiel auf, dass beim Vorliegen einer Muskelerkrankung während reaktiver Hyperämie es deutlich häufiger zu Unsicherheiten bei der Bestimmung des maximalen venösen Signalintensitätsanstiegs kam als unter Ruhebedingungen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die venöse Anflutung nach Ischämie bei muskelerkrankten Patienten allgemein zögerlicher erfolgt als unter Ruhenniveau. Um dies zu prüfen, sind Untersuchungen mit längeren Messesequenzen notwendig. Insgesamt deuten die Untersuchungsbefunde darauf hin, dass zwischen der Skelettmuskelperfusion muskelgesunder Kontrollen und muskelerkrankter Patienten unter gewählten Rahmenbedingungen ein signifikanter Unterschied nicht nachzuweisen ist. Da Referenzwerte jedoch fehlen, ist ein Vergleich zwischen Muskelgesunden und Muskelerkrankten zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur eingeschränkt möglich. Auch stehen diese Ergebnisse im Widerspruch mit denjenigen einer anderen Arbeitsgruppe (Weber, Krix et al., 2006) [160, 162], die bei Patienten mit Poly- bzw. Dermatomyositis einen gegenüber muskelgesunden Probanden signifikant höheren Blutfluss und ein signifikant höheres Blutvolumen nachgewiesen hat. Die Befunde der vorliegenden Arbeit konnten diesen Unterschied nicht bestätigen. Ein Grund hierfür mag das in beiden Studien sehr klein gewählte Gruppenkollektiv gewesen sein (vorliegende Studie:  $n = 3$ , Weber, Krix et al.:  $n = 8$ ). Es ist unklar, wie repräsentativ die Patienten für das entsprechende Krankheitsbild waren. Ein weiterer wichtiger Faktor mag die Auswahl des Skelettmuskels gewesen sein. Keiner der von uns untersuchten Patienten mit Polymyositis gab Beschwerden im Bereich der Oberarme an, der Patient mit Dermatomyositis hingegen schon. Möglicherweise war der *M. biceps brachii* jener Patienten nicht oder aber zu gering betroffen, um ein verändertes Perfusionsverhalten zu

zeigen. Dies gilt für alle untersuchten Patienten, allerdings gaben diese als Gesamtgruppe in 67–77 Prozent der Fälle eine Schwäche der Oberarme an. Atrophien hingegen bestanden nicht und die Auswertung des Oberarmumfangs Muskelgesunder und Muskelerkrankter ergab identische Werte (28 cm). Darüber hinaus zeigten Patienten mit Poly- und Dermatomyositis volle Kraft bei der Flexion im Ellenbogengelenk (5 BMRC), bei der Gesamtgruppe Muskelekrankter traf dies bei 90 Prozent der Patienten zu. Der mittlere Kraftgrad der von Weber, Krix et al. untersuchten Teilnehmer hingegen war mit 4 BMRC vermindert. Ein weiterer Grund für die abweichenden Studienergebnisse mag die Verwendung unterschiedlicher Perfusionsparameter gewesen sein. Im Vergleich der beiden Arbeiten ergaben sich weitere Unterschiede: In der vorliegenden Studie erfolgte aufgrund der abweichenden Histologie bei Poly- und Dermatomyositis keine zusammenfassende Auswertung, wie es bei Weber, Krix et al. der Fall gewesen ist. Poly- und Dermatomyositis wurden als separate Gruppen geführt. Das Durchschnittsalter der von Weber, Krix et al. untersuchten Probanden und Patienten war mit 28 Jahren (Kontrollen) gegenüber 52 Jahren (Patienten mit Verdacht auf Myositis) sehr variabel gewählt und lag insgesamt unter demjenigen der von uns untersuchten Studienteilnehmer (Mittleres Alter: 50–55 Jahre). Nicht ersichtlich war bei ihren Untersuchungen – dies gilt für jede ihrer Publikationen – ob die Daten aller Studienteilnehmer in ihrer Auswertung berücksichtigt werden konnten oder ob auch hier einzelne Perfusionsparameter nicht zu ermitteln waren. Ungewiss war der Einfluss von Ko-Faktoren (z.B. Alter, Geschlecht, Trainingszustand, Vorerkrankungen) auf die Skelettmuskelperfusion. So wies der Patient mit Dermatomyositis gegenüber den anderen Gruppen ein bedeutend geringeres Alter (27 Jahre gegenüber den Mittelwerten 53–67 Jahren) auf. Muskelerkrankte Patienten gaben häufiger an, Raucher zu sein (77 % gegenüber 44 %) und nannten ebenfalls häufiger eine arterielle Hypertonie als Grunderkrankung (27 % gegenüber 13 %). Besonders auffallend jedoch war das Vorkommen von Hyperlipidämien, welche bei 40 Prozent der Patienten gegenüber sechs Prozent gesunder Kontrollen vorlagen. Ebenfalls 40 Prozent der Muskelerkrankten waren Allergiker; Muskelgesunde hingegen waren in nur 13 Prozent der Fälle von einer Allergie betroffen. Muskelerkrankte wiesen insgesamt häufiger weitere bestehende Grunderkrankungen auf als Muskelgesunde. Daten bezüglich der körperlich erhobenen Befunde wie Blutdruck, Puls, Body-Mass-Index und Oberarmumfang erbrachten keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Dies gilt auch im Vergleich der von Weber, Krix et al. veröffentlichten Daten. Auch ist unklar, ob sich der Faktor dominanter bzw. nicht-dominanter Arm auf die Perfusion des Skelettmuskulgewebes ausgewirkt hat. Insgesamt erwies sich der Untersuchungsablauf als unkompliziert und war sowohl mit als auch ohne Anwendung einer vorherigen arteriovenösen Stauung klinisch gut durchführbar. Die Stauung des Armes wurde gut toleriert; sie wurde meist als unan-

genehmes Kribbeln und nur selten als schmerzhaft empfunden. Zwischen Muskelgesunden (NAS: 4,8) und Muskelerkrankten (NAS: 3,5) gab es bezüglich des Schmerzempfindens keinen signifikanten Unterschied. Keiner der Studienteilnehmer zeigte kontrastmittelbedingte Nebenwirkungen oder hat die Untersuchung unterbrochen. Der Untersuchungszeitraum betrug pro Studienteilnehmer einschließlich Anamneseerhebung, körperlicher Untersuchung, duplexsonographischer Darstellung der Halsgefäße und Perfusionsmessungen etwa 30 Minuten, wobei die Perfusionsmessungen allein – einschließlich vorheriger arteriovenöser Stauung – etwa acht Minuten in Anspruch nahmen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der kontrastmittelgestützte Ultraschall gut geeignet ist, Skelettmuskelperfusion darzustellen. Ultraschallgeräte sind etabliert und rasch verfügbar, die Durchführung von Perfusionsmessungen vergleichsweise kostengünstig, nichtinvasiv und nebenwirkungsarm. Perfusion kann unter verschiedenen Bedingungen (reaktive bzw. metabolische Hyperämie, Ruhezustand) bis auf Ebene der Kapillaren dargestellt, Bilddaten gewonnen und einer weiteren Analyse zugänglich gemacht werden. Kriterien, anhand derer Skelettmuskelperfusion standardisiert gemessen werden kann, müssen jedoch erst noch entwickelt werden.

### 5.2.1 Untersuchungsverfahren

Bei der Sonographie handelt es sich um ein gut etabliertes, vergleichsweise kostengünstiges, nichtinvasives, rasch verfügbares und nebenwirkungsarmes Verfahren mit guter klinischer Anwendbarkeit, hoher Ortsauflösung und einer hohen Sensivität für die Detektion kleiner Gefäße [88]. Die zusätzliche Verwendung eines Ultraschallkontrastmittels ermöglicht die Darstellung und Messung mikrovaskulärer Perfusion und Errechnung verschiedener Perfusionsparameter. Aufgrund der intensiven Signalverstärkung durch das Kontrastmittel ist es möglich, selbst einzelne Mikrobäschen darzustellen und den Blutfluss auch in sehr kleinen Gefäßen (Kapillaren) während geringer Flussraten in Echtzeit und innerhalb einzelner Muskeln zu erfassen [130, 161, 162]. Diesbezüglich unterscheidet sich der kontrastmittelgestützte Ultraschall grundlegend von herkömmlichen Perfusionsverfahren, mit deren Hilfe der Blutfluss ausschließlich innerhalb großer Gefäße (Dopplersonographie) oder ganzer Körperregionen (Venöse Okklusionsplethysmographie, siehe *Abschnitt 5.1.1.1*) dargestellt werden kann [51, 56, 78, 128, 151, 168]. Auch handelt es sich beim kontrastmittelgestützten Ultraschallverfahren nicht – wie z.B. bei der Magnetresonanztomographie – um eine Momentaufnahme sondern um ein Echtzeitverfahren, bei dem der Blutfluss über einen längeren Zeitraum dargestellt werden kann [51]. Dieser ist vom diagnostischen Fenster des Ultraschallkontrastmittels abhängig, beträgt nach Bolusinjektion etwa drei bis fünf Minuten [130] und kann durch Verwendung einer kontinuierlichen Kontrastmittel-

infusion verlängert werden. Hierdurch wird die Ermittlung weiterer Parameter (z.B. Analyse des Gebietes unterhalb der Kurve, Kurvenbreite, Charakteristiken bezüglich des Abflutens) ermöglicht. Die Gabe des Kontrastmittels als Bolus hingegen ist für den Organismus weniger belastend und kostengünstiger. Da der Signalverstärker intravenös und räumlich entfernt, das heißt nicht – wie es bei den Clearance-Verfahren der Fall ist – direkt in den zu untersuchenden Muskel injiziert wird, ist davon auszugehen, dass die Perfusion des Skelettmuskels durch die Kontrastmittelinjektion nicht beeinflusst wird. Gleiches gilt im Vergleich zur Laser-Doppler-Flowmetry, bei der das invasive Einbringen einer Sonde in das Muskelgewebe bereits zu einer Irritation führt und möglicherweise einen erhöhten Blutfluss bedingt. Im Gegensatz zu den im Vergleich sehr kostspieligen Magnetresonanzverfahren kann die Skelettmuskelperfusionsdarstellung mit Hilfe von Ultraschall auch unter Ruhebedingungen erfolgen; Magnetresonanzverfahren hingegen sind auf höhere Blutflussraten angewiesen und beschränken sich auf die Bildgebung während metabolischer oder reaktiver Hyperämie [96]. Gegenüber der Positronenemissionstomographie zeichnet sich der kontrastmittelverstärkte Ultraschall durch fehlende Radioaktivität und die Fähigkeit zur morphologischen Darstellung des Muskelgewebes und arterieller und venöser Gefäßwände aus [162]. Dies gilt auch im Vergleich zur Nahinfrarot-Spektroskopie und den Indikatorverdünnungsverfahren. Als mobile Untersuchungsmodalität erlaubt der kontrastmittelgestützte Ultraschall die Durchführung von Perfusionsmessungen direkt am Bett eines Patienten, dessen Transport zum Untersuchungsort nicht zwingend erforderlich ist. Dies ist ein Vorteil gegenüber den meisten dargestellten Alternativverfahren. Einschränkungen hingegen erfährt die Sonographie durch die Notwendigkeit des Probanden, während der Perfusionsmessungen unbewegt in einer Position zu verweilen (dies jedoch betrifft den Großteil bildgebender Verfahren). Erschütterungen könnten die Datenauswertung erschweren, einen Teil der Mikrobläschen zerstören und Untersuchungsergebnisse verfälschen [161]. Als limitierend ist weiterhin die fehlende flächendeckende Verfügbarkeit eines entsprechenden Ultraschallgerätes zu nennen, das für die Darstellung von Skelettmuskelperfusion und Durchführung von Perfusionsmessungen geeignet ist und den Fluss in guter Qualität bis auf kapillare Ebene darstellen kann.

### **5.2.2 Ultraschallkontrastmittel**

Aufgrund des geringen Impedanzunterschiedes können Blutzellen vom umgebenden Gewebe sonographisch nicht unterschieden werden. Erst das Kontrastmittel ermöglicht die Darstellung und Auswertung von Gewebepfusion [124]. Ultraschallkontrastmittel sind in der Regel gut verträglich und haben im Rahmen der vorliegenden Studie zu keinen spürbaren Nebenwirkungen geführt. Forschungsergebnisse zeigten jedoch, dass die starken Echos der Mikrobläschen lokali-

sierte Bioeffekte unbekannter Signifikanz hervorrufen können, so z.B. subzelluläre Membranschäden, Zell-Lyse und Petechien [73]. Bei Ratten führten die Bläschen in Verbindung mit Ultraschall, sowohl bei geringer als auch bei hoher Dosierung, zu einem mikrovaskulären Permeabilitätsanstieg der Skelettmuskulatur und stimulierten Neovaskularisation. Zwar zeigten sich diese Effekte innerhalb weniger Tage reversibel, dennoch wird im Rahmen von Forschungsarbeiten versucht, die Verbindung zwischen Mikrobläschen und Ultraschall für den Menschen nutzbar zu machen – so z.B. für den therapeutischen Einsatz bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit [24]. Mit Antikörpern bestückte Mikrobläschen könnten an bestimmte Zelltypen binden und auf diese Weise im Ultraschallbild lokalisierbar werden (Targeted Imaging). Auch ist denkbar, Mikrobläschen für die Applikation medikamentöser Wirkstoffe einzusetzen, in dem diese im Inneren des Kontrastmittels transportiert und an gewünschter Stelle durch Zerstörung der Bläschenhülle gezielt freigesetzt werden. Die Applikation von Mikrobläschen in Verbindung mit Ultraschall verbessert den Gen-Transfer zum Gewebe effizient [173].

### **5.2.3 SonoVue®**

Das Ultraschallkontrastmittel SonoVue® zeichnet sich durch gute Anwendbarkeit im Rahmen der klinischen Praxis aus [113, 148]. Das Kontrastmittel ergibt nach Bolusgabe eine in typischer Form ansteigende Signalintensitätskurve mit rascher An- und langsamer Abflutung mit zumindest bei geringer Dosierung annähernd linearer Beziehung zwischen applizierter Kontrastmittelmenge und Signalintensitätsanstieg [87]. Bereits bei niedrigen Schallenergien kommt es zu einer intensiven Signalverstärkung ohne wesentliche Zerstörung der Bläschen [1]. Diese Eigenschaft macht SonoVue® – insbesondere unter Verwendung geringer Schallenergien – für eine kontinuierliche Echtzeitbildgebung geeignet. Die Bläschen zirkulieren hierbei im intravaskulären Raum ohne hängen zu bleiben oder zu akkumulieren [1, 113]. Morel, Schwieger et al. (2000) [113] gehen davon aus, dass es auch bei wiederholter Gabe aufgrund der schnellen pulmonalen Elimination zu keiner Akkumulation des Kontrastmittels kommen würde.

### **5.2.4 Untersuchungskollektiv**

Ein Einschlusskriterium für die Teilnahme muskelgesunder Probanden war neben bestehender Volljährigkeit die anamnestiche Abwesenheit von Muskelerkrankungen. Ihre Rekrutierung erfolgte aus unterschiedlichen (Tätigkeits-) Bereichen unter naher Alterskorrelation mit muskelerkrankten Patienten. Einschlusskriterium für teilnehmende Patienten war die gesicherte Diagnose einer der Erkrankungen Proximale Myotone Myopathie, Mitochondriomyopathie, Einschluss-

körpermyositis, Polymyositis oder Dermatomyositis. Berücksichtigt werden muss, dass nur ein kleines Patientenkollektiv untersucht und ausschließlich Patienten mit moderaten Beschwerden in der Studie eingeschlossen waren. Bei Patienten mit stärker beeinträchtigenden Beschwerden könnte die Skelettmuskelperfusion möglicherweise stärker beeinflusst sein als diejenige moderat beeinträchtigter Personen. Für beide Studiengruppen (Muskelgesunde und Muskelerkrankte) gilt, dass nicht bekannt ist, ob und inwiefern zusätzliche Faktoren (z.B. weitere Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, Rauchgewohnheiten, Trainingszustand) und nichterfragte Eigenschaften das Perfusionsverhalten beeinflusst haben.

### **5.2.5 Wahl des Skelettmuskels und des Muskelquerschnitts**

Ob Perfusionsunterschiede zwischen Muskelgesunden und Patienten mit Muskelerkrankungen bestehen, ist nicht bekannt. Wird eine Perfusionsmessung bei Muskelerkrankten durchgeführt, ist bei der Auswahl des Skelettmuskels zu berücksichtigen, dass nicht der gesamte Muskel von erkrankungsbedingten Veränderungen betroffen sein muss. Auch kann ein Skelettmuskel morphologische Veränderungen aufweisen, ohne klinisch in Erscheinung getreten zu sein – und ein asymptomatischer Muskel schließt erkrankungsbedingte Veränderungen nicht aus. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die Skelettmuskelperfusion am Beispiel des M. biceps brachii untersucht. Die Auswahl des Muskels erfolgte hierbei unter folgenden Gesichtspunkten: Als Teil der proximalen Extremitätenmuskulatur befand sich der M. biceps brachii in einer für die meisten der eingeschlossenen Erkrankungen (PROMM, EKM, PM, DM) typischen Beschwerdelokalisation. Des Weiteren eignete er sich aufgrund seiner Lage gut für die arteriovenöse Stauung mittels Blutdruckmanschette und war für die Durchführung von Ultraschalluntersuchungen bequem zu erreichen. Ein Teil der Patienten jedoch nannte nicht die Oberarmmuskulatur als hauptsächliche Beschwerdelokalisation (siehe *Tabelle 5*). Möglicherweise war der untersuchte Muskel bei ihnen gar nicht oder aber zu gering betroffen, um auf das Perfusionsverhalten Einfluss zu nehmen. Die im Rahmen der Studie ermittelten Perfusionsdaten können deshalb nicht mit Sicherheit als repräsentativ für die Perfusion der jeweiligen Muskelerkrankung angesehen werden. Berücksichtigung finden sollte das Ergebnis einer Studie (Mishra et Haining, 1980) [111], die im Perfusionsvergleich verschiedener Skelettmuskeln (M. biceps brachii, M. deltoideus, M. gastrocnemius, M. quadriceps femoris) bei muskelgesunden Probanden die geringsten Flussraten innerhalb des M. biceps brachii nachgewiesen hat. Möglicherweise wäre es sinnvoll, für die Untersuchung der Skelettmuskelperfusion einen vergleichsweise besser durchbluteten Muskel zu wählen. Held et Schreier (1974) [74] hingegen verglichen die lokale Skelettmuskelperfusion des M. biceps brachii mit derjenigen der Unterarmmuskulatur. Sie kamen zu dem Ergebnis,

dass der Blutfluss des M. biceps brachii unter Ruhebedingungen signifikant geringer, während reaktiver Hyperämie hingegen weit höher war als derjenige des Unterarms. Auch dies könnte ein Hinweis sein, dass anstelle des M. biceps brachii – zumindest unter Ruhebedingungen – ein anderer Skelettmuskel für die Durchführung von Perfusionsmessungen geeignet wäre. Dieses Ergebnis jedoch steht im Widerspruch mit den Daten einer weiteren Veröffentlichung (Weber, Krix et al. 2005) [91]. Hier ergab der Perfusionsvergleich zwischen M. biceps brachii und Unterarmflexoren höhere Werte für den Bizepsmuskel. Allerdings erfolgten die Perfusionsmessungen mit Hilfe zweier unterschiedlicher Verfahren (M. biceps brachii: Kontrastmittelgestützter Ultraschall, Unterarmflexoren: Venöse Okklusionsplethysmographie).

### 5.2.6 Auswertung gewonnener Daten

Das Übertragen der Farbbild-Videosequenzen auf einen Personal Computer, ihre anschließende Anonymisierung und Konvertierung in Grauwert-Serienbilder gestaltete sich problemlos; die Auswertung der Perfusionsbilder erfolgte durch Grauwertanalyse heller Bildpunkte innerhalb ausgewählter Gebiete von Interesse weitgehend benutzerunabhängig. Diese Gebiete wurden anhand spezieller Kriterien für alle Studiengruppen einheitlich ausgewählt. Ermittelte Perfusionsparameter orientierten sich an markanten Stellen der Zeitintensitätskurven, eigneten sich gut für den Vergleich verschiedener Messungen und spiegelten die in der Literatur vielfach beschriebene Durchblutungs-Heterogenität wider [siehe *Abschnitt 3.3.4.1*]. Hielt ein Teilnehmer während einer Perfusionsmessung nicht ausreichend still, führte dies zu einem veränderten Verlauf der Zeitintensitätskurve (kurzzeitige Zu- bzw. Abnahme der Signalintensität). Diese Artefakte konnten anhand von Grauwertserienbildern leicht identifiziert werden, zu einer Beeinträchtigung der Datenauswertung führten sie nicht oder nur geringfügig. Zur Angleichung von Kurvenschwankungen erfolgte eine Glättung mittels Polynomfunktion (Polynomgrad 10); hierdurch wurde gewährleistet, dass nur eindeutige Perfusionswerte in die weitere Analyse eingingen (Ausgleich geringfügiger Bewegungsartefakte, Ausschluss verfälschender Einzelwerte). Im Rahmen der Datenauswertung ergaben sich folgende Schwierigkeiten: Erfolgte der Beginn der arteriellen Anflutung ( $SP_A$ ) zu einem solch frühen Zeitpunkt, dass er auf der Videodokumentation und Zeitintensitätskurve nicht abgebildet werden konnte, war die Errechnung weiterer, von diesem Wert abhängiger Parameter ( $SP_P$ ,  $SP_V$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_A$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_P$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_V$ ) nicht möglich. Das gleiche gilt für einen späten Beginn der venösen Kontrastmittelanflutung; hierdurch konnten die Parameter  $GLW_V$ ,  $SP_V$ ,  $MSI_V$ ,  $\Delta SP_A-ZMS_V$  und  $\Delta SP_V-ZMS_V$  nicht ermittelt werden. Da der Zeitpunkt der arteriellen Kontrastmittelanflutung im Rahmen der Perfusionsmessungen während reaktiver Hyperämie durch den Untersucher bestimmt werden konnte (Öffnen



der Blutdruckmanschette), ergab sich das Problem eines fehlenden arteriellen Startpunktes ( $SP_A$ ) ausschließlich bei der Auswertung unter Ruhebedingungen ermittelter Daten. Ähnliches gilt für die Auswertung der Parenchymkurven: Unter Ruhebedingungen zeigte sich der parenchymatöse Blutfluss so gering, dass Zeitintensitätskurven zwar gewonnen aber nicht ausgewertet werden konnten. Die Bestimmung eines eindeutig definierten Startpunktes ( $SP_P$ ) war in diesem Fall ebenso wie die Ermittlung des Grundlinienwertes ( $GLW_P$ ), der maximalen Signalintensität ( $MSI_P$ ) und der Zeitspanne zwischen Kontrastmittelanflutung und maximalem Signalintensitätsanstieg ( $\Delta SP_A - ZMS_P$ ,  $SP_P - ZMS_P$ ) nicht möglich. Während reaktiver Hyperämie hingegen konnten einzelne Parameter nicht ermittelt werden, wenn entweder der Beginn oder aber der maximale Signalintensitätsanstieg aufgrund des Kurvenverlaufes (starke Schwankungen) nicht eindeutig zu bestimmen waren; dies kam jedoch selten vor (Muskelgesunde: 6 %, Muskelerkrankte: 7 %). Berücksichtigt werden muss auch, dass die Signalintensität allgemein nur bis zu einer gewissen Höhe darstellbar ist. Zeigt sich ein Signalintensitätsanstieg so intensiv, dass helle Bildpünktchen das gesamte Gebiet von Interesse ausfüllen, kann ein weiterer Anstieg zu keiner weiteren Erhöhung der Signalintensität führen, sodass die erstellte Zeitintensitätskurve mit falsch-niedrigem maximalen Signalintensitätsanstieg abgebildet wird. Dies trifft jedoch nur für den arteriellen und venösen Kurvenverlauf zu; der parenchymatöse Fluss ist zu gering, um eine solch starke Signalintensität hervorzurufen. Ein weiteres Problem betrifft die Vergleichbarkeit ermittelter Daten. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist eine kommerziell erhältliche Software zur Auswertung gewonnener Perfusionsparameter nicht erhältlich, sodass ein direkter Vergleich zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen nicht möglich ist.

### 5.2.7 Statistische Auswertung

Da die Startpunkte der parenchymatösen ( $SP_P$ ) und venösen ( $SP_V$ ) Kontrastmittelanflutung während reaktiver Hyperämie vom Zeitpunkt der Manschettenöffnung abhingen, wurden diese bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Geringe zeitliche Unterschiede ergaben sich aus der unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeit des Untersuchers. Unter Ruhebedingungen hingegen zeigten sich aufgrund unterschiedlicher Kreislaufzeiten sehr variable Werte hinsichtlich der arteriellen, parenchymatösen und venösen Anflutung; sie konnten als gruppenspezifische Parameter nicht berücksichtigt werden. Der parenchymatöse Fluss unter Ruhebedingungen war zu gering, um für die Ermittlung parenchymatöser Parameter zu dienen; auch er ging in die statistische Auswertung nicht mit ein. Da nur ein Patient mit Dermatomyositis an der Perfusionsstudie teilnahm, wurden seine Daten nur in der Gesamtgruppe muskelerkrankter Patienten berücksichtigt, nicht hingegen im Rahmen des Subgruppenvergleichs.

### 5.3 Klinische Relevanz und Ausblick

Die vorliegende Arbeit dokumentiert ein neues Ultraschallverfahren, mit dessen Hilfe Skelettmuskelperfusion unter Anwendung ausschließlich geringer Schallenergien (Mechanischer Index: 0,5) sowohl während reaktiver Hyperämie als auch unter Ruhebedingungen bis auf kapillare Ebene dargestellt werden kann. Die konventionelle B-Bild-Sonographie als wichtiges diagnostisches Verfahren ist für die Darstellung von Gewebepfusion nicht ausreichend. Hierfür ist der Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln notwendig, welche als intravasale Signalverstärker eine indirekte Darstellung von Gewebepfusion erlauben [169]. Die hierfür verwendeten Mikrobläschen zeichneten sich durch gute Verträglichkeit aus und bildeten die Grundlage für die Erstellung von Zeitintensitätskurven, anhand derer die Analyse der Anflutungskinetik und die Ermittlung verschiedener beschreibender Perfusionsparameter erfolgte. Als Alternative zum Boluskinetikverfahren kommt es bei kontinuierlicher Kontrastmittelinfusion zu einem verlängerten diagnostischen Fenster mit der Option, weitere Perfusionsparameter (z.B. Analyse des Gebietes unterhalb der Kurve, Kurvenbreite und Charakteristiken bezüglich des Kontrastmittelabflutens) zu bestimmen. Ultraschallverfahren sind gut etabliert, nahezu flächendeckend verfügbar, mit circa 27 Euro pro Sitzung zuzüglich der Kosten für ein Ultraschallkontrastmittel (etwa 35–70 Euro) vergleichsweise kostengünstig, nebenwirkungsarm und benötigen für die Durchführung von Perfusionsmessungen einen geringen zeitlichen Aufwand von nur wenigen Minuten [141]. Das Verfahren ist klinisch gut anwendbar bei hoher räumlicher Ortsauflösung und hoher Sensivität für die Detektion kleiner Gefäße. Anders als andere Verfahren kann mit Hilfe des kontrastmittelgestützten Ultraschalls die Perfusion ausschließlich innerhalb einzelner Muskeln – ohne die Durchblutung von Haut, Fett- und Bindegewebe – ermittelt werden. Einschränkungen hingegen erfährt das Verfahren aufgrund fehlender kontrastmittelspezifischer Abbildungsmöglichkeiten handelsüblicher Sonographiegeräte. Auch dass Krankenkassen in einigen Ländern anfallende Kosten nicht oder nur eingeschränkt übernehmen, schränkt die Möglichkeiten einer Etablierung ein [169]. Der fehlende Nachweis von Perfusionsunterschieden zwischen Muskelgesunden und Patienten mit Muskelerkrankungen deutet möglicherweise darauf hin, dass die im Rahmen der vorliegenden Studie untersuchten Patienten hinsichtlich ihrer Erkrankungsaktivität zu wenig betroffen waren, um eine messbar veränderte Skelettmuskelperfusion aufzuweisen. Auch ist denkbar, dass andere Muskeln als der M. biceps brachii von erkrankungsspezifischen Veränderungen betroffen waren. Hinweis hierfür sind zwei Publikationen einer anderen – und einzigen auf diesem Gebiet publikatorisch aktiven Arbeitsgruppe (Weber, Krix et al., 2006) [160, 162]. Im Rahmen ihrer Veröffentlichungen konnten die Autoren bei Patienten mit Poly- bzw. Dermatomyosi-

tis einen gegenüber Muskelgesunden signifikant erhöhten Blutfluss und ein signifikant erhöhtes Blutvolumen nachweisen. Möglicherweise könnte ein modifizierter Test die Untersuchungsergebnisse dieser Arbeitsgruppe bestätigen. Bedauerlicherweise existieren jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine physiologischen Daten als Referenz für eine normale Skelettmuskelperfusion. Diese stellen – insbesondere im Hinblick auf die starke Durchblutungsheterogenität quergestreifter Muskeln – eine Voraussetzung für einen repräsentativen Vergleich zwischen Muskelgesunden und muskelerkrankten Patienten dar. Für ihre Ermittlung ist die Durchführung weiterer Studien notwendig; folgende Faktoren sollten hierbei berücksichtigt werden: Ein repräsentatives Untersuchungskollektiv ausreichender Größe muskelgesunder Kontrollen und mit von verschiedenen Muskelerkrankungen unterschiedlich stark betroffenen Patienten. Für jede der Erkrankungen sollte eine repräsentative Untersuchungslokalisierung gewählt werden, die mit der typischen Lokalisation hauptsächlicher Beschwerden übereinstimmt. Ergänzend oder alternativ können Destruktions-Reperfusionen Anwendung finden, welche zusätzlich zu den beschreibenden Perfusionsparametern eine Berechnung der mittleren Blufflussgeschwindigkeit, des Blutflusses und der Geschwindigkeitsverteilung innerhalb verschiedener Gebiete von Interesse erlauben. Auch wäre denkbar, Skelettmuskelperfusion nicht nur während reaktiver Hyperämie und unter Ruhebedingungen sondern auch während metabolischer Hyperämie im Anschluss an dynamische Bewegungsübungen, statische Kontraktionen oder regional innerhalb verschiedener Muskelgruppen unter Einnahme verschiedener Körperpositionen zu untersuchen. Der Faktor dominanter bzw. nicht-dominanter Arm sollte hierbei berücksichtigt und auf seine Einflussnahme untersucht werden. Dies gilt auch für anfallende Stoffwechselprodukte während reaktiver bzw. metabolischer Hyperämie, insbesondere für den Laktat Spiegel. Weiterhin ist zu empfehlen, kontrastmittelgestützte Ultraschalluntersuchungen auf ihre Wiederholbarkeit zu prüfen. Wünschenswert ist neben der Entwicklung einheitlicher Kriterien hinsichtlich eines repräsentativen Muskelquerschnitts zur Messung von Skelettmuskelperfusion die Verwendung einer einheitlichen, kommerziell erhältlichen Auswertungssoftware, die den Vergleich von Perfusionsparametern verschiedener Arbeitsgruppen erlaubt. Diese gibt es zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht. Sollten künftige Studien einen signifikanten Perfusionsunterschied zwischen Muskelgesunden und Patienten mit Muskelerkrankungen nachweisen, bietet der kontrastmittelverstärkte Ultraschall als zusätzliches, vielversprechendes Verfahren gutes Potential im Rahmen von Diagnostik und Therapie. So z.B. könnte er bei vorliegendem Verdacht auf eine neuromuskuläre Erkrankung dazu beitragen, diesen zu erhärten oder unwahrscheinlich zu machen. Auch könnte er zum Aufsuchen geeigneter Biopsiestellen genutzt werden, denn erkrankungsbedingte Strukturveränderungen betreffen nicht immer den gesamten Muskel sondern kommen gegebenenfalls nur anteilig

oder in Form einzelner Herde vor. Auf diesem Weg würde falsch-negativen Biopsieergebnissen entgegengewirkt. Im Rahmen von Therapien hingegen bietet der kontrastmittelgestützte Ultraschall die Möglichkeit von Verlaufsbegutachtungen; auch könnte er, wenn es darum geht, sich für ein weiteres therapeutisches Vorgehen zu entschließen, zur Entscheidungsfindung beitragen. Seine Fähigkeit, Skelettmuskelperfusion mit geringem zeitlichen und finanziellen Aufwand bei guter zeitlicher und räumlicher Auflösung, geringer Invasivität und für den Organismus wenig belastend auch unter Ruhebedingungen bis auf kapillare Ebene und ausschließlich innerhalb bestimmter Gebiete von Interesse darzustellen, macht den kontrastmittelgestützten Ultraschall zu einem vielversprechenden diagnostischen Verfahren. Neben der Gegenüberstellung von Skelettmuskelperfusion muskelgesunder Kontrollen und muskelerkrankter Patienten sollte ein gezielter Einsatz zur Erhebung physiologischer Perfusionsdaten erfolgen. Mit Hilfe dieser Referenzwerte könnten auch andere Zustände potentiell veränderter Skelettmuskeldurchblutung (z.B. lokalen Entzündung, Mikroangiopathie im Rahmen eines Diabetes mellitus, periphere vaskuläre Erkrankungen, wie z.B. periphere arterielle Verschlusskrankheit) auffindig und einer weiteren Forschung zugänglich gemacht werden [56].

## 6 Zusammenfassung

1. Mit Hilfe des kontrastmittelgestützten Ultraschalls kann unter Anwendung ausschließlich geringer Schallenergien (Mechanischer Index: 0,5) die Mikroperfusion des M. biceps brachii bei muskelgesunden Probanden und Patienten mit unterschiedlichen Muskelerkrankungen (Proximale Myotone Myopathie, Mitochondriomyopathie, Einschlusskörpermyositis, Polymyositis, Dermatomyositis) sowohl während reaktiver Hyperämie im Anschluss an eine 2,5-minütige Gewebeischämie als auch unter Ruhebedingungen bis auf kapillare Ebene dargestellt werden.
2. Anhand gewonnener Bilddaten können Zeitintensitätskurven errechnet und ausgewählte Perfusionsparameter ermittelt werden: Grundlinienwert der Kontrastmittelkurve in relativen Intensitätseinheiten, Startpunkt der Kontrastmittelanflutung in Sekunden, maximaler Signalintensitätsanstieg in relativen Intensitätseinheiten und Zeitspanne zwischen Kontrastmittelanflutung und maximalem Signalintensitätsanstieg in Sekunden. Eine Einschränkung gilt hierbei für den parenchymatösen Kontrastmittelfluss unter Ruhebedingungen, der als Zeitintensitätskurve zwar abgebildet werden konnte, jedoch zu gering war, um der Ermittlung parenchymatöser Perfusionsparameter zu dienen.
3. Unter den studienbedingt verwendeten Rahmenbedingungen konnte im Hinblick auf die Perfusion des M. biceps brachii zwischen muskelgesunden Probanden und muskelerkrankten Patienten als auch zwischen den einzelnen Subgruppen untereinander weder während reaktiver Hyperämie noch unter Ruhebedingungen ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.
4. Im Vergleich der Perfusionsdaten, welche während reaktiver Hyperämie und unter Ruhebedingungen gewonnen wurden, zeigten sich für beide Kollektive (Kontrollen und Patienten) gleichsinnige signifikante Veränderungen: Der arterielle Grundlinienwert ( $GLW_A$ ) war während reaktiver Hyperämie signifikant niedriger als unter Ruhebedingungen (Muskelgesunde:  $p = 0,0067$ , Muskelkranke:  $p < 0,0001$ ); auch die Zeitspanne zwischen Beginn der arteriellen Anflutung und maximalem arteriellen Signalintensitätsanstiegs ( $\Delta SP_A - ZMS_A$ ) zeigte sich während reaktiver Hyperämie signifikant vermindert (Muskelgesunde: 0,0020, Muskelkranke:  $p < 0,0001$ ). Der maximale venöse Signalintensitätsanstieg ( $MSI_V$ ) hingegen war während reaktiver Hyperämie gegenüber dem Ruhewert signifikant erhöht (Muskelgesunde:  $p = 0,00034$ , Muskelkranke:  $p = 0,0003$ ).

## 7 Anhang

### 1 Fragebogen

Anamnese																																									
Name, Vorname: _____	Dauer der Beschwerden: _____																																								
Alter: _____ Jahre	I. Arztbesuch: _____																																								
Größe: _____ cm	Jahr der Diagnosestellung: _____																																								
Gewicht: _____ kg																																									
Rechts/Linkshänder: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>																																									
Raucher: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>																																									
<ul style="list-style-type: none"> <li>° Allergien: <table style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr></table> und zwar _____</li> <li>° Bluthochdruck: _____</li> <li>° Diabetes Mellitus: _____</li> <li>° Hypercholesterinämie: _____</li> <li>° Gerinnungsstörungen: _____</li> <li>° Kardiale Erkrankungen: _____ und zwar _____</li> <li>° Neurologische Erkrankungen: _____ und zwar _____</li> <li>° Sonstige Erkrankungen: _____ und zwar _____</li> </ul>	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	Einschränkungen bei Arbeit/Freizeitaktivitäten: <table style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr><tr><td style="width: 10px;">ja</td><td style="width: 10px;">nein</td></tr></table>	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
ja	nein																																								
ja	nein																																								
ja	nein																																								
ja	nein																																								
ja	nein																																								
ja	nein																																								
ja	nein																																								
ja	nein																																								
ja	nein																																								
ja	nein																																								
ja	nein																																								
ja	nein																																								
ja	nein																																								
ja	nein																																								
ja	nein																																								
ja	nein																																								
ja	nein																																								
ja	nein																																								
ja	nein																																								
ja	nein																																								
Medikamente: _____	Hilfe beim Gehen notwendig: _____																																								
	Hilfe beim Treppensteigen notwendig: _____																																								
	Rollstuhl: _____																																								
	Bettlägerigkeit: _____																																								
Regelmäßige körperliche Aktivität (Sport): ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>																																									
Aufgewandter Kraftgrad: _____																																									
Regelmäßig Physiotherapie: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>																																									

### 2 Dokumentationsbogen

Untersuchung	Perfusionsmessung																				
RR: _____ mmHg	Ischämiebeginn: _____ min.																				
Puls: _____ /min																					
Braunüle: rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/>	1. Bolusinjektion: _____ min.																				
Lokalisation: Armbeuge <input type="checkbox"/> Handrücken <input type="checkbox"/>	Öffnungszeit: _____ min.																				
Messseite: _____	2. Bolusinjektion: _____ min.																				
Oberarmumfang (Messseite): _____ cm	Nebenwirkungen durch Bolusgabe: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>																				
Sichtbare Atrophien: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>																					
Kraft bei Armbeugung: <table style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 10px;">0</td><td style="width: 10px;">1</td><td style="width: 10px;">2</td><td style="width: 10px;">3</td><td style="width: 10px;">4</td><td style="width: 10px;">5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	Numerische Analogskala														
0	1	2	3	4	5																
A. vertebralis: orthograd <input type="checkbox"/> retrograd <input type="checkbox"/> nicht beurteilbar <input type="checkbox"/>	<table style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 10px;">□</td><td style="width: 10px;">□</td><td style="width: 10px;">□</td><td style="width: 10px;">□</td><td style="width: 10px;">□</td><td style="width: 10px;">□</td><td style="width: 10px;">□</td><td style="width: 10px;">□</td><td style="width: 10px;">□</td><td style="width: 10px;">□</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr></table>	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
□	□	□	□	□	□	□	□	□	□												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10												
Carotiden: orthograd <input type="checkbox"/> retrograd <input type="checkbox"/> nicht beurteilbar	Wurde die Untersuchung unterbrochen: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>																				
	... wenn ja, weshalb: _____																				
	Sonstige Anmerkungen: _____																				
	_____																				
	_____																				

### 3 Anamnestische Informationen

#### Bestehende kardiale, neurologische und weitere Erkrankungen

	Kardiale Erkrankungen	Neurologische Erkrankungen	Gerinnungsstörungen	Weitere Erkrankungen
<b>MG</b>	-	-	-	Clusterkopfschmerzen, Morbus. Bechterew, Nierensteine, Arthrose
<b>PROMM</b>	-	Zustand nach Apoplex	Essentielle Thrombozyt-hämie	Asthma, Osteoporose, Steatosis hepatis, Rheumatoide Arthritis, Katarakt, Neurodermitis, Sklerodermie, Zustand nach Tiefer Beinvenenthrombose
<b>MMP</b>	Mitralklappenprolaps, Rechtsherzinsuffizienz	Multiple Sklerose	-	Asthma, Hyperthyreose, rezidivierende Pyelonephritiden, Glaukom, Refluxösophagitis
<b>EKM</b>	Vorhofflimmern	-	-	Lymphom, Zustand nach Tuberkulose, Hypothyreose, Schlaf-Apnoe-Syndrom
<b>PM</b>	-	-	-	-
<b>DM</b>	-	-	-	-

#### Allergien

<b>MG</b>	Jod, Penicillin
<b>PROMM</b>	Acetylslicylsäure, Ambroxol, Ciprofloxacin, Hühnereiweiß, Pollen
<b>MMP</b>	Paracetamol, Penicillin, Pollen, Tierhaare
<b>EKM</b>	Pollen
<b>PM</b>	-
<b>DM</b>	-

## 8 Literaturverzeichnis

1. Albrecht T, Hohmann J (2003) [Ultrasound contrast agents]. *Radiologe* 43: 793-804
2. Amato AA, Barohn RJ (1997) Idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol Clin* 15: 615-48
3. Ament W, Lubbers J, Rakhorst G, Vaalburg W, Verkerke GJ, Paans AM, Willemssen AT (1998) Skeletal muscle perfusion measured by positron emission tomography during exercise. *Pflugers Arch* 436: 653-8
4. Archer BT, Fleckenstein JL, Bertocci LA, Haller RG, Barker B, Parkey RW, Peshock RM (1992) Effect of perfusion on exercised muscle: MR imaging evaluation. *J Magn Reson Imaging* 2: 407-13
5. Artacho-Perula E, Roldan-Villalobos R (1995) Estimation of capillary length density in skeletal muscle by unbiased stereological methods: I. Use of vertical slices of known thickness. *Anat Rec* 241: 337-44
6. Askanas V, Engel WK (2003) Proposed pathogenetic cascade of inclusion-body myositis: importance of amyloid-beta, misfolded proteins, predisposing genes, and aging. *Curr Opin Rheumatol* 15: 737-44
7. Auer R (2003) Konzepte der nuklearmedizinischen Bildgebung. Ausgewählte Aspekte aus der Physik in der Medizin (Dissertation). Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
8. Badrising UA, Schreuder GM, Giphart MJ, Geleijns K, Verschuuren JJ, Wintzen AR, Maat-Schieman ML, van Doorn P, van Engelen BG, Faber CG, Hoogendijk JE, de Jager AE, Koehler PJ, de Visser M, van Duinen SG (2004) Associations with autoimmune disorders and HLA class I and II antigens in inclusion body myositis. *Neurology* 63: 2396-8
9. Badrising UA, Maat-Schieman ML, van Houwelingen JC, van Doorn PA, van Duinen SG, van Engelen BG, Faber CG, Hoogendijk JE, de Jager AE, Koehler PJ, de Visser M, Verschuuren JJ, Wintzen AR (2005) Inclusion body myositis. Clinical features and clinical course of the disease in 64 patients. *J Neurol* 252: 1448-54
10. Bartsch E (2005) Klinische Wertigkeit von Positronenemissionstomographie und Tumormarker S100 $\beta$  bei der Melanomnachsorge (Dissertation), Medizinische Fakultät der Universität Ulm
11. Bearden SE (2006) Effect of aging on the structure and function of skeletal muscle microvascular networks. *Microcirculation* 13: 279-88
12. Beese M, Winkler G (1997) MRT der Muskulatur - Indikationen und Bildinterpretationen bei neuromuskulären Erkrankungen, Traumata, u. Tumoren. Thieme-Verlag, Stuttgart, New York
13. Benninghoff A, Drenckhahn D (2002) Anatomie. Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. Band 1. Elsevier Urban & Fischer, München, Jena
14. Benninghoff A, Drenckhahn D (2004) Anatomie. Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. Band 2. Elsevier Urban & Fischer, München, Jena
15. Blaisdell FW (2002) The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovasc Surg* 10: 620-30



16. Blümchen G, Nagel F (1973) Die Reproduzierbarkeit der Xenon-133-Muskel-Clearance-Methode. Eine Untersuchung an Gesunden und Gefäßkranken. *Basic Res Cardiol* 68: 80-95
17. Bonnelykke Sorensen V, Wroblewski H, Galatius S, Haunso S, Kastrup J (2000) Assessment of continuous skeletal muscle blood flow during exercise in humans. *Microvasc Res* 59: 301-9
18. Boron W, Boulpaep E (2005) *Medical Physiology*. Elsevier Saunders, Philadelphia, Pennsylvania
19. Bray J, Cragg P (2000) *Lecture notes on Human Physiology*. Blackwell Science, Oxford
20. Bruce M, Averkiou M, Tiemann K, Lohmaier S, Powers J, Beach K (2004) Vascular flow and perfusion imaging with ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol* 30: 735-43
21. Buchbinder R, Hill CL (2002) Malignancy in patients with inflammatory myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 4: 415-26
22. Carlier PG, Bertoldi D, Baligand C, Wary C, Fromes Y (2006) Muscle blood flow and oxygenation measured by NMR imaging and spectroscopy. *NMR Biomed* 19: 954-67
23. Carry MR, Ringel SP, Starcevich JM (1986) Distribution of capillaries in normal and diseased human skeletal muscle. *Muscle Nerve* 9: 445-54
24. Chappell JC, Klibanov AL, Price RJ (2005) Ultrasound-microbubble-induced neovascularization in mouse skeletal muscle. *Ultrasound Med Biol* 31: 1411-22
25. Clark MG, Rattigan S, Clerk LH, Vincent MA, Clark AD, Youd JM, Newman JM (2000) Nutritive and non-nutritive blood flow: rest and exercise. *Acta Physiol Scand* 168: 519-30
26. Cosgrove D, Eckersley R, Blomley M, Harvey C (2001) Quantification of blood flow. *Eur Radiol* 11: 1338-44
27. Cosgrove D (2006) Ultrasound contrast agents: an overview. *Eur J Radiol* 60: 324-30
28. Dahlbom K, Lindberg C, Oldfors A (2002) Inclusion body myositis: Morphological clues to correct diagnosis. *Neuromuscul Disord* 12: 853-7
29. Dalakas MC (1998) Molecular immunology and genetics of inflammatory muscle diseases. *Arch Neurol* 55: 1509-12
30. Dalakas MC, Hohlfeld R (2003) Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 362: 971-82
31. Dalakas MC (2006) Inflammatory, immune, and viral aspects of inclusion-body myositis. *Neurology* 66: S33-8
32. Damon DH, Duling BR (1984) Distribution of capillary blood flow in the microcirculation of the hamster: an in vivo study using epifluorescent microscopy. *Microvasc Res* 27: 81-95
33. Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, Rasmussen LJ, Dick KA, Kress W, Schneider C, Koch MC, Beilman GJ, Harrison AR, Dalton JC, Ranum LP (2003) Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology* 60: 657-64
34. de Groot MC, van Zwieten-Boot BJ, van Grootheest AC (2004) [Severe adverse reactions after the use of sulphur hexafluoride (SonoVue) as an ultrasonographic contrast agent]. *Ned Tijdschr Geneesk* 148: 1887-8
35. Delorme S, Debus J (2005) *Sonographie*. Thieme-Verlag, Stuttgart
36. Delorme S, Krix M, Albrecht T (2006) [Ultrasound contrast media--principles and clinical applications]. *Rofo* 178: 155-64

37. Delp MD (1998) Differential effects of training on the control of skeletal muscle perfusion. *Med Sci Sports Exerc* 30: 361-74
38. Delp MD, O'Leary DS (2004) Integrative control of the skeletal muscle microcirculation in the maintenance of arterial pressure during exercise. *J Appl Physiol* 97: 1112-8
39. Derk CT, Vivino FB, Kenyon L, Mandel S (2003) Inclusion body myositis in connective tissue disorders: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 22: 324-8
40. Deschauer M (2003) Mitochondriale Enzephalomyopathien. *Psychoneuro* 29: 108-112
41. Dijkmans PA, Visser CA, Kamp O (2005) Adverse reactions to ultrasound contrast agents: is the risk worth the benefit? *Eur J Echocardiogr* 6: 363-6
42. DiMauro S (2004) Mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta* 1658: 80-8
43. DiMauro S, Gurgel-Giannetti J (2005) The expanding phenotype of mitochondrial myopathy. *Curr Opin Neurol* 18: 538-42
44. DiMauro S (2006) Mitochondrial myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 18: 636-41
45. Dobson JL, Gladden LB (2003) Effect of rhythmic tetanic skeletal muscle contractions on peak muscle perfusion. *J Appl Physiol* 94: 11-9
46. Dorph C, Lundberg IE (2002) Idiopathic inflammatory myopathies - myositis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 16: 817-32
47. Drouet B, Le Loet X, Vittecoq O, Nouvet G, Genevois A, Lauret P, Tron P, Menard JF, Czernichow P, Muir JF, Mallet E (1996) A study of long-term survival, functional outcome and quality of life in patients with polymyositis or dermatomyositis. *Rev Rhum Engl Ed* 63: 321-30
48. Duling BR, Damon DH (1987) An examination of the measurement of flow heterogeneity in striated muscle. *Circ Res* 60: 1-13
49. Duteil S, Wary C, Raynaud JS, Lebon V, Lesage D, Leroy-Willig A, Carlier PG (2006) Influence of vascular filling and perfusion on BOLD contrast during reactive hyperemia in human skeletal muscle. *Magn Reson Med* 55: 450-4
50. Ellis CG, Wrigley SM, Groom AC (1994) Heterogeneity of red blood cell perfusion in capillary networks supplied by a single arteriole in resting skeletal muscle. *Circ Res* 75: 357-68
51. Elvin A, Siosteen AK, Nilsson A, Kosek E (2006) Decreased muscle blood flow in fibromyalgia patients during standardised muscle exercise: a contrast media enhanced colour Doppler study. *Eur J Pain* 10: 137-44
52. Engel WK, Askanas V (2006) Inclusion-body myositis: clinical, diagnostic, and pathologic aspects. *Neurology* 66: S20-9
53. Felice KJ, North WA (2001) Inclusion body myositis in Connecticut: observations in 35 patients during an 8-year period. *Medicine (Baltimore)* 80: 320-7
54. Finch CE (2006) A perspective on sporadic inclusion-body myositis: the role of aging and inflammatory processes. *Neurology* 66: S1-6
55. Finsterer J (2002) Myotonic dystrophy type 2. *Eur J Neurol* 9: 441-7
56. Fischman AJ, Hsu H, Carter EA, Yu YM, Tompkins RG, Guerrero JL, Young VR, Alpert NM (2002) Regional measurement of canine skeletal muscle blood flow by positron emission tomography with H<sub>2</sub>(15)O. *J Appl Physiol* 92: 1709-16
57. Fox S (2002) *Human Physiology*, New York
58. Frank LR, Wong EC, Haseler LJ, Buxton RB (1999) Dynamic imaging of perfusion in human skeletal muscle during exercise with arterial spin labeling. *Magn Reson Med* 42: 258-67

59. Frouin F, Duteil S, Lesage D, Carlier PG, Herment A, Leroy-Willig A (2006) An automated image-processing strategy to analyze dynamic arterial spin labeling perfusion studies. Application to human skeletal muscle under stress. *Magn Reson Imaging* 24: 941-51
60. Gerber T, Prim J, Michel B (2000) *Sonographie des Bewegungsapparates*. Thieme-Verlag, Stuttgart
61. Goh V, Halligan S, Gartner L, Bassett P, Bartram CI (2006) Quantitative colorectal cancer perfusion measurement by multidetector-row CT: does greater tumour coverage improve measurement reproducibility? *Br J Radiol* 79: 578-83
62. Goh V, Halligan S, Hugill JA, Bartram CI (2006) Quantitative assessment of tissue perfusion using MDCT: comparison of colorectal cancer and skeletal muscle measurement reproducibility. *AJR Am J Roentgenol* 187: 164-9
63. Gonzalez-Alonso J, Mortensen SP, Dawson EA, Secher NH, Damsgaard R (2006) Erythrocytes and the regulation of human skeletal muscle blood flow and oxygen delivery: role of erythrocyte count and oxygenation state of haemoglobin. *J Physiol* 572: 295-305
64. Gorczynski RJ, Klitzman B, Duling BR (1978) Interrelations between contracting striated muscle and precapillary microvessels. *Am J Physiol* 235: H494-504
65. Grant RT, Wright HP (1970) Anatomical basis for non-nutritive circulation in skeletal muscle exemplified by blood vessels of rat biceps femoris tendon. *J Anat* 106: 125-33
66. Greenhaff PL (2003) Milestones in human physiology: Muscle energy metabolism and blood flow during contraction. *J Physiol* 551: 397-9
67. Groom AC, Ellis CG, Wrigley SJ, Potter RF (1995) Capillary network morphology and capillary flow. *Int J Microcirc Clin Exp* 15: 223-30
68. Gross M (2007) *Sonographie. Schritt für Schritt zur Diagnose*. Urban & Fischer, München
69. Gründel M (2002) *Monitoring des Herzzeitvolumens mit dem LiDCO System während herzchirurgischer Eingriffe: Vergleich mit dem klinischen Standard der Bolusthermodilutionsmethode*, Freie Universität zu Berlin.
70. Hamann JJ, Valic Z, Buckwalter JB, Clifford PS (2003) Muscle pump does not enhance blood flow in exercising skeletal muscle. *J Appl Physiol* 94: 6-10
71. Hanisch F, Eger K, Bork S, Lehnich H, Deschauer M, Zierz S (2006) Lactate production upon short-term non-ischemic forearm exercise in mitochondrial disorders and other myopathies. *J Neurol* 253: 735-40
72. Hanisch F, Muller T, Muser A, Deschauer M, Zierz S (2006) Lactate increase and oxygen desaturation in mitochondrial disorders--evaluation of two diagnostic screening protocols. *J Neurol* 253: 417-23
73. Harvey CJ, Blomley MJ, Eckersley RJ, Cosgrove DO (2001) Developments in ultrasound contrast media. *Eur Radiol* 11: 675-89
74. Held K, Schreier A (1974) [The <sup>133</sup>Xenon-clearance of muscles in the upper extremities (author's transl)]. *Klin Wochenschr* 52: 728-35
75. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, Evans SR, Felson DT (2001) Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 357: 96-100
76. Hilton-Jones D (2001) Inflammatory muscle diseases. *Curr Opin Neurol* 14: 591-6
77. Iversen PO, Nicolaysen G (1995) High correlation of fractals for regional blood flows among resting and exercising skeletal muscles. *Am J Physiol* 269: H7-13

78. Joyner MJ, Dietz NM, Shepherd JT (2001) From Belfast to Mayo and beyond: the use and future of plethysmography to study blood flow in human limbs. *J Appl Physiol* 91: 2431-41
79. Junqueira, Carneiro, Kelley (2002) *Histologie*. Springer-Verlag
80. Kalliokoski KK, Kempainen J, Larmola K, Takala TO, Peltoniemi P, Oksanen A, Ruotsalainen U, Cobelli C, Knuuti J, Nuutila P (2000) Muscle blood flow and flow heterogeneity during exercise studied with positron emission tomography in humans. *Eur J Appl Physiol* 83: 395-401
81. Kanbayashi T, Takafuji T, Sato Y (1993) On the arterial supply in the human biceps brachii muscle. *Okajimas Folia Anat Jpn* 69: 289-310
82. Katirji B, Kaminski H, Preston D, Ruff R (2002) Neuromuscular disorders in clinical practice
83. Klibanov AL (2006) Microbubble contrast agents: targeted ultrasound imaging and ultrasound-assisted drug-delivery applications. *Invest Radiol* 41: 354-62
84. Klinke R, Pape H, Silbernagl S (2005) *Physiologie*
85. Kollmann C, Putzer M (2005) Ultraschallkontrastmittel - physikalische Grundlagen. *Der Radiologe* 45/6: 503-512
86. Korn S, Schunke M (1989) [The blood vessel system of the tendon of the long head of the biceps brachii muscle]. *Unfallchirurg* 92: 43-7
87. Krestan C (2005) [Ultrasound contrast agents: substance classes, pharmacokinetics, clinical applications, safety aspects]. *Radiologe* 45: 513-9
88. Krix M, Kauczor HU, Delorme S (2003) [Quantification of tissue perfusion with novel ultrasound methods]. *Radiologe* 43: 823-30
89. Krix M, Kiessling F, Farhan N, Schmidt K, Hoffend J, Delorme S (2003) A multivessel model describing replenishment kinetics of ultrasound contrast agent for quantification of tissue perfusion. *Ultrasound Med Biol* 29: 1421-30
90. Krix M, Kauczor HU, Delorme S (2005) [Vascular imaging with contrast-enhanced sonography for experimental use]. *Radiologe* 45: 552-9
91. Krix M, Weber MA, Krakowski-Roosen H, Huttner HB, Delorme S, Kauczor HU, Hildebrandt W (2005) Assessment of skeletal muscle perfusion using contrast-enhanced ultrasonography. *J Ultrasound Med* 24: 431-41
92. Kroll A (2004) Quantifizierung der Perfusion mit Arterial Spin-Labeling Techniken in der Magnetresonanz-Tomographie an Hand eines Perfusionsphantoms. Dissertation, Universität zu Heidelberg.
93. Kvernebo K, Staxrud LE, Salerud EG (1990) Assessment of human muscle blood perfusion with single-fiber laser Doppler flowmetry. *Microvasc Res* 39: 376-85
94. Laaksonen MS, Kalliokoski KK, Kyrolainen H, Kempainen J, Teras M, Sipila H, Nuutila P, Knuuti J (2003) Skeletal muscle blood flow and flow heterogeneity during dynamic and isometric exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284: H979-86
95. Lampe JB, Gossrau G, Kempe A, Fussel M, Schwurack K, Schroder R, Krause S, Kohnen R, Walter MC, Reichmann H, Lochmuller H (2003) Analysis of HLA class I and II alleles in sporadic inclusion-body myositis. *J Neurol* 250: 1313-7
96. Lebon V, Carlier PG, Brillault-Salvat C, Leroy-Willig A (1998) Simultaneous measurement of perfusion and oxygenation changes using a multiple gradient-echo sequence: application to human muscle study. *Magn Reson Imaging* 16: 721-9
97. Levick J (2003) *Introduction to Cardiovascular Physiology*. Elsevier Health Science

98. Levine SM (2006) Cancer and myositis: new insights into an old association. *Curr Opin Rheumatol* 18: 620-4
99. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ (1989) Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain* 112 ( Pt 3): 727-47
100. Ludman PF, Volterrani M, Clark AL, Poole-Wilson PA, Rees S, Coats AJ (1993) Skeletal muscle blood flow in heart failure measured by ultrafast computed tomography: validation by comparison with plethysmography. *Cardiovasc Res* 27: 1109-15
101. Lutz AM, Weishaupt D, Amann-Vesti BR, Pfammatter T, Goepfert K, Marincek B, Nanz D (2004) Assessment of skeletal muscle perfusion by contrast medium first-pass magnetic resonance imaging: technical feasibility and preliminary experience in healthy volunteers. *J Magn Reson Imaging* 20: 111-21
102. Lynn SJ, Sawyers SM, Moller PW, O'Donnell JL, Chapman PT (2005) Adult-onset inflammatory myopathy: North Canterbury experience 1989-2001. *Intern Med J* 35: 170-3
103. Machuca-Tzili L, Brook D, Hilton-Jones D (2005) Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve* 32: 1-18
104. Margolis JM, Schoser BG, Moseley ML, Day JW, Ranum LP (2006) DM2 intronic expansions: evidence for CCUG accumulation without flanking sequence or effects on ZNF9 mRNA processing or protein expression. *Hum Mol Genet* 15: 1808-15
105. Marro KI, Hyyti OM, Kushmerick MJ (2005) FAWSETS perfusion measurements in exercising skeletal muscle. *NMR Biomed* 18: 322-30
106. Marro KI, Hyyti OM, Vincent MA, Kushmerick MJ (2005) Validation and advantages of FAWSETS perfusion measurements in skeletal muscle. *NMR Biomed* 18: 226-34
107. Mastaglia FL, Phillips BA (2002) Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 28: 723-41
108. Mastaglia FL, Garlepp MJ, Phillips BA, Zilko PJ (2003) Inflammatory myopathies: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Muscle Nerve* 27: 407-25
109. Meng C, Adler R, Peterson M, Kagen L (2001) Combined use of power Doppler and gray-scale sonography: a new technique for the assessment of inflammatory myopathy. *J Rheumatol* 28: 1271-82
110. Menger MD, Barker JH, Messmer K (1992) Capillary blood perfusion during postischemic reperfusion in striated muscle. *Plast Reconstr Surg* 89: 1104-14
111. Mishra SK, Haining JL (1980) Measurement of local skeletal muscle blood flow in normal humans by hydrogen clearance. *Muscle Nerve* 3: 289-92
112. Mix M (2002) Ansätze zur Optimierung der Datenverarbeitung in der Positronen Emissions Tomographie. Dissertation., Universität Freiburg
113. Morel DR, Schwieger I, Hohn L, Terrettaz J, Llull JB, Cornioley YA, Schneider M (2000) Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest Radiol* 35: 80-5
114. Murphy MP, Golde TE (2006) Inclusion-body myositis and Alzheimer disease: two sides of the same coin, or different currencies altogether? *Neurology* 66: S65-8
115. Nioka S, Kime R, Sunar U, Im J, Izzetoglu M, Zhang J, Alacam B, Chance B (2006) A novel method to measure regional muscle blood flow continuously using NIRS kinetics information. *Dyn Med* 5: 5
116. Oldfors A, Lindberg C (2005) Diagnosis, pathogenesis and treatment of inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol* 18: 497-503

117. Olson ND, Nuttall FQ, Sinha A, Kilo C, Williamson JR (1979) Thin muscle capillary basement membranes in myotonic dystrophy. *Diabetes* 28: 686-9
118. Osada T, Katsumura T, Murase N, Sako T, Higuchi H, Kime R, Hamaoka T, Shimomitsu T (2003) Post-exercise hyperemia after ischemic and non-ischemic isometric handgrip exercise. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 22: 299-309
119. Payne GW, Bearden SE (2006) The microcirculation of skeletal muscle in aging. *Microcirculation* 13: 275-7
120. Peng A, Koffman BM, Malley JD, Dalakas MC (2000) Disease progression in sporadic inclusion body myositis: observations in 78 patients. *Neurology* 55: 296-8
121. Phillips BA, Zilko PJ, Mastaglia FL (2000) Prevalence of sporadic inclusion body myositis in Western Australia. *Muscle Nerve* 23: 970-2
122. Pongratz D (2003) Die Bedeutung entzündlicher Myopathien für die Praxis. *Schmerz* 17: 432-436
123. Pongratz D, Zierz S (2003) Neuromuskuläre Erkrankungen: Diagnostik, interdisziplinäre Therapie und Selbsthilfe. Deutscher Ärzteverlag, Köln
124. Postema M, Schmitz G (2006) Bubble dynamics involved in ultrasonic imaging. *Expert Rev Mol Diagn* 6: 493-502
125. Raynaud JS, Duteil S, Vaughan JT, Hennel F, Wary C, Leroy-Willig A, Carlier PG (2001) Determination of skeletal muscle perfusion using arterial spin labeling NMRI: validation by comparison with venous occlusion plethysmography. *Magn Reson Med* 46: 305-11
126. Reimers CD, Kele H, Bittermann HJ (2000) [The role of diagnostic imaging in neuromuscular diseases]. *Dtsch Med Wochenschr* 125: 1371-4
127. Renkin EM, Gray SD, Dodd LR (1981) Filling of microcirculation in skeletal muscles during timed India ink perfusion. *Am J Physiol* 241: H174-86
128. Sandberg M, Zhang Q, Styf J, Gerdle B, Lindberg LG (2005) Non-invasive monitoring of muscle blood perfusion by photoplethysmography: evaluation of a new application. *Acta Physiol Scand* 183: 335-43
129. Sassen S (2006) Positron Emission Tomography using F-18 Fluorodeoxyglucose for Monitoring Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Stage Ovarian Cancer. Dissertation., Technische Universität München
130. Schäberle W (2004) Ultraschall in der Gefäßdiagnostik. Springer-Verlag
131. Schoser BG, Schneider-Gold C, Kress W, Goebel HH, Reilich P, Koch MC, Pongratz DE, Toyka KV, Lochmuller H, Ricker K (2004) Muscle pathology in 57 patients with myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 29: 275-81
132. Schroder JM, Molnar M (1997) Mitochondrial abnormalities and peripheral neuropathy in inflammatory myopathy, especially inclusion body myositis. *Mol Cell Biochem* 174: 277-81
133. Seeley R, Stephens D, Tate P (2003) *Anatomy and Physiology*, Boston
134. Sharp P, Gemmell H, Murray A (2005) *Practical Nuclear Medicine*. Springer-Verlag, London
135. Silbereisen C (2005) Effekte der Akupunktur auf die metabolisch induzierte Vasodilatation bei chronischen Rauchern - Untersuchung mittels Venenverschlussplethysmographie. Dissertation., Medizinische Fakultät München
136. Silverthorn D, Ober W, Garrison C, Johnson B (2001) *Human Physiology. An integrated approach*. Pearson Education, Prentice Hall, Upper Saddle River
137. Slaaf DW, Oude Egbrink MG (2002) Capillaries and flow redistribution play an important role in muscle blood flow reserve capacity. *J Mal Vasc* 27: 63-7
138. Spittell C (2004) Subclavian Steal syndrome. UpToDate

139. Spuler S, v. Moers A (2004) Muskelkrankheiten. Grundlagen, Diagnostik und Therapie. Schattauer-Verlag, Stuttgart
140. Steinhagen S (2004) Etablierung eines neuen minimal-invasiven Modells zur chronischen Messung der Organperfusion am Kaninchen. Dissertation, Medizinische Fakultät München
141. Strobel D, Bernatik T (2006) Diagnostik bei fokalen Leberläsionen: Stellenwert der Kontrastmittelsonographie. Deutsches Ärzteblatt 103: A-789/B-667/C-648
142. Sultan SM, Ioannou Y, Moss K, Isenberg DA (2002) Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. Rheumatology (Oxford) 41: 22-6
143. Swash M, Schwartz M (1997) Neuromuscular Diseases, a practical approach to diagnosis and management. Springer-Verlag, New York, LLC
144. Tarnopolsky MA, Raha S (2005) Mitochondrial myopathies: diagnosis, exercise intolerance, and treatment options. Med Sci Sports Exerc 37: 2086-93
145. Tawil R, Griggs RC (2002) Inclusion body myositis. Curr Opin Rheumatol 14: 653-7
146. Thomas GD, Segal SS (2004) Neural control of muscle blood flow during exercise. J Appl Physiol 97: 731-8
147. Tome FM, Fardeau M (1998) Hereditary inclusion body myopathies. Curr Opin Neurol 11: 453-9
148. Torzilli G (2005) Adverse effects associated with SonoVue use. Expert Opin Drug Saf 4: 399-401
149. Toussaint JF, Kwong KK, M'Kparu F, Weisskoff RM, LaRaia PJ, Kantor HL (1996) Interrelationship of oxidative metabolism and local perfusion demonstrated by NMR in human skeletal muscle. J Appl Physiol 81: 2221-8
150. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senecal JL (2005) Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. Medicine (Baltimore) 84: 231-49
151. Tschakovsky ME, Shoemaker JK, Hughson RL (1995) Beat-by-beat forearm blood flow with Doppler ultrasound and strain-gauge plethysmography. J Appl Physiol 79: 713-9
152. Tymk K (1987) Red cell perfusion in skeletal muscle at rest and after mild and severe contractions. Am J Physiol 252: H485-93
153. Udd B, Meola G, Krahe R, Thornton C, Ranum LP, Bassez G, Kress W, Schoser B, Moxley R (2006) 140th ENMC International Workshop: Myotonic Dystrophy DM2/PROMM and other myotonic dystrophies with guidelines on management. Neuromuscul Disord 16: 403-13
154. Valerius K, Frank A, Kolster B, Hirsch M, Hamilton C, Alejandre L (2006) Das Muskelbuch. KVM
155. Valic Z, Buckwalter JB, Clifford PS (2005) Muscle blood flow response to contraction: influence of venous pressure. J Appl Physiol 98: 72-6
156. van der Pas J, Hengstman GJ, ter Laak HJ, Borm GF, van Engelen BG (2004) Diagnostic value of MHC class I staining in idiopathic inflammatory myopathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 136-9
157. Wagner PD (2003) Heterogeneity of skeletal muscle perfusion and metabolism. J Appl Physiol 95: 2202-3
158. Warmuth C (2003) Nichtinvasive Magnetresonanz-Perfusionsmessung des Gehirns mittels Magnetischer Bolusmarkierung (Spin-Labeling), Dissertation, Humboldt-Universität zu Berlin

159. Weber MA, Jappe U, Essig M, Krix M, Ittrich C, Huttner BH, Meyding-Lamade U, Hartmann M, Kauczor HU, Delorme S (2006) Contrast-enhanced Ultrasound in Dermatomyositis- and Polymyositis. *J Neurol* 253: 1625-32
160. Weber MA, Jappe U, Essig M, Krix M, Ittrich C, Huttner HB, Meyding-Lamade U, Hartmann M, Kauczor HU, Delorme S (2006) Contrast-enhanced ultrasound in dermatomyositis- and polymyositis. *J Neurol* 253: 1625-32
161. Weber MA, Krakowski-Roosen H, Delorme S, Renk H, Krix M, Millies J, Kinscherf R, Kunkele A, Kauczor HU, Hildebrandt W (2006) Relationship of skeletal muscle perfusion measured by contrast-enhanced ultrasonography to histologic microvascular density. *J Ultrasound Med* 25: 583-91
162. Weber MA, Krix M, Jappe U, Huttner HB, Hartmann M, Meyding-Lamade U, Essig M, Fiehn C, Kauczor HU, Delorme S (2006) Pathologic skeletal muscle perfusion in patients with myositis: detection with quantitative contrast-enhanced US--initial results. *Radiology* 238: 640-9
163. Weber MA, Krakowski-Roosen H, Hildebrandt W, Schroder L, Ionescu I, Krix M, Kinscherf R, Bachert P, Kauczor HU, Essig M (2007) Assessment of metabolism and microcirculation of healthy skeletal muscles by magnetic resonance and ultrasound techniques. *J Neuroimaging* 17: 323-31
164. Weber MA, Krix M, Delorme S (2007) Quantitative evaluation of muscle perfusion with CEUS and with MR. *Eur Radiol* 17: 2663-74
165. Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S (1998) Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation* 97: 473-83
166. Weishaupt D, Köchli V, Marincek B (2006) Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. Springer-Verlag
167. Wigmore DM, Damon BM, Pober DM, Kent-Braun JA (2004) MRI measures of perfusion-related changes in human skeletal muscle during progressive contractions. *J Appl Physiol* 97: 2385-94
168. Wigmore DM, Propert K, Kent-Braun JA (2006) Blood flow does not limit skeletal muscle force production during incremental isometric contractions. *Eur J Appl Physiol* 96: 370-8
169. Wilkening W (2003) Konzepte der Signalverarbeitung für die kontrastmittelspezifische Ultraschallabbildung, Bochum
170. Yazici Y, Kagen LJ (2002) Clinical presentation of the idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 28: 823-32
171. Zhang L, Newman JM, Richards SM, Rattigan S, Clark MG (2005) Microvascular flow routes in muscle controlled by vasoconstrictors. *Microvasc Res* 70: 7-16
172. Zhang Q, Lindberg LG, Kadefors R, Styf J (2001) A non-invasive measure of changes in blood flow in the human anterior tibial muscle. *Eur J Appl Physiol* 84: 448-52
173. Zhang Q, Wang Z, Ran H, Fu X, Li X, Zheng Y, Peng M, Chen M, Schutt CE (2006) Enhanced gene delivery into skeletal muscles with ultrasound and microbubble techniques. *Acad Radiol* 13: 363-7
174. Zierz S, Jerusalem F (2003) Muskelerkrankungen, 3 edn. Thieme Verlag Stuttgart
175. Zierz S, Meeßen, S, Jerusalem F (1989) Lactat- und Pyruvatblutspiegel in der Diagnostik mitochondrialer Myopathien. *Nervenarzt* 60:545-548



## **Curriculum vitae**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

## **Erklärung an Eides statt**

„Ich, Andrea Döring, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: *Etablierung eines kontrastmittelgestützten Ultraschallverfahrens zur Beurteilung der Skelettmuskelperfusion am Beispiel des M. biceps brachii des Menschen* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

22. November 2008

Andrea Döring