

Zusammenfassung

Wie bei anderen Organen kann die Magnetresonanztomographie (MRT) der Skelettmuskulatur so oft wie nötig wiederholt werden, da keine ionisierende Strahlung eingesetzt wird. Aufgrund dieser Eigenschaft ist sie perfekt für eine nicht-invasive longitudinale Überwachung neuromuskulärer Patienten im Rahmen von klinischen Studien geeignet. Ziel meiner Dissertation war es, die Sensitivität neuer MRT-basierter Biomarker zur Quantifizierung pathologischer Veränderungen im dystrophischen Muskel zu untersuchen. Muskeldystrophie (MD) beschreibt eine heterogene Gruppe von Krankheiten mit progressivem Muskelschwund und Muskelschwäche, die durch unterschiedlichen Grad an Nekrose, Regeneration, Ionenhaushaltstörungen, chronischer Entzündung und schließlich Fett- und Bindegewebs-einlagerungen im Muskel charakterisiert wird. Mein Schwerpunkt lag auf der Evaluierung von ^{23}Na MRT Messungen und Messungen der transversalen ^1H Relaxationszeit (T_2) als sensitive und frühe Biomarker. Mittels ^{23}Na MRT kann die streng regulierte Natriumkonzentration und ihre Verteilung im Muskelgewebe untersucht werden. Diese biophysikalischen Informationen können verwendet werden, um den Ionenhaushalt und die Zellintegrität zu bewerten. Allerdings wird ^{23}Na MRT durch eine geringere Sensitivität und *in-vivo*-Konzentration der Natriumionen im Vergleich zu ^1H MRT beeinträchtigt. Veränderungen der ^1H T_2 -Zeit im Muskel, die gemeinhin als Indikator für die Krankheitsaktivität der Muskeldystrophie interpretiert werden, sind mit einer Vielzahl von unspezifischen Ereignissen wie Ödemen, Entzündungen oder Nekrose verbunden, die dem tatsächlichen Ersatz von Muskel- durch Fettgewebe vorausgehen.

In dieser Arbeit wurden Protokolle mit verschiedenen ^{23}Na -MRT- und ^1H - T_2 -Methoden implementiert, um gesundes und dystrophisches Skelettmuskelgewebe von Tiermodellen und Patienten zu bewerten. Zunächst wurde ein nicht-lokalisiertes ^{23}Na MRT-Protokoll entwickelt, um die meist langen Aufnahmezeiten der ^{23}Na MRT zu reduzieren. Dieses Protokoll wurde bei gesunden Probanden unter verschiedenen Gefäßfüllbedingungen validiert. Der ^{23}Na MRT-Ansatz erwies sich als sensibler und

somit als geeigneter zur Überwachung akuter Veränderungen des extrazellulären Volumenanteils des Beins als die Standard ^1H T_2 -Messungen. Unser ^{23}Na MRT-Protokoll erlaubt die Überwachung des gesamten und intrazellulär gewichteten ^{23}Na -Signals in weniger als 15 Minuten. Im Zusammenhang mit MD bieten diese Biomarker neuartige Möglichkeiten, Beeinträchtigungen der Ionenkanäle/Transporter, die Membranintegrität, oder sogar indirekt die Bindegewebsbildung zu untersuchen.

Mausmodelle stellen einen wertvollen Modellorganismus dar, um den pathologischen Fortschritt von MD zu untersuchen und mögliche therapeutische Interventionen zu prüfen. Darüber hinaus kann die Spezifität von MRT-Techniken zur Überwachung bestimmter Pathologien mittels gut beschriebener Mausmodelle validiert werden. Hier wurde ein neues Mausmodell für Dysferlinopathie namens *MMex38* durch Standard-MRT-Techniken charakterisiert. Der Schweregrad der Erkrankungsaktivität und des -fortschrittes wurde durch die signifikante Fettinfiltration reflektiert. Dies zeigte zum ersten Mal in Mäusen Ähnlichkeiten mit dem Phänotyp, der bei Menschen beschrieben wird. Ein umfassendes Protokoll mit ^{23}Na MRT und ^1H T_2 -basierenden Biomarkern zeigte zusätzlich hydroionische Haushaltsstörungen in verschiedenen Mausmodellen für MD.

Für eine Verlaufsstudie bei Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie (DMD) in Erlangen wurden verschiedene MRT-Bildgebungs- und Spektroskopiemethoden kombiniert, um deren Empfindlichkeit zur Überwachung der pathologischen Prozesse von MD in einem frühen Stadium der Erkrankung zu bewerten. Wir haben gezeigt, dass DMD Patienten erhöhte Gesamtnatrium-konzentrationen und intrazellulär gewichtetes ^{23}Na Signal, sowie Wasser T_2 in der frühen Krankheits-stufe vor der Fett- und Bindegewebsinfiltration aufweisen. Das intrazellulär gewichtete Natriumsignal war systematisch erhöht, auch bei normalen Wasser T_2 -Werten. Diese Arbeit lieferte Beweise dafür, dass ^{23}Na MRT sensible Biomarker bieten könnte, die eine spezifische Veränderung des dystrophischen Muskels in einem sehr frühen Stadium überwachen können.