

## ОЦЕНКА ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ МЕТОДОМ ФОСФОРНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

Мазаев В.В.<sup>1</sup>, Стукалова О.В.<sup>1</sup>, Терновой С.К.<sup>2</sup>, Чазова И.Е.<sup>1</sup>

Одним из наиболее частых результатов воздействия артериальной гипертензии (АГ) на органы-мишени является развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), что впоследствии может привести к формированию сердечной недостаточности. Еще до существенных структурных изменений в клетках миокарда начинаются процессы нарушения энергетического метаболизма. Во многом это отражается и на сохранности функции ЛЖ.

«Золотым» стандартом в оценке функции и структурных изменений ЛЖ является магнитно-резонансная томография (МРТ). Для оценки состояния энергетического метаболизма сердца все чаще применяют методику магнитно-резонансной спектроскопии с использованием сигнала от ядер фосфора в различных высокоэнергетических фосфатах. Данная методика единственная, которая позволяет неинвазивно, без введения радиофармпрепаратов определить концентрацию макроэргических фосфатов в миокарде ЛЖ. Появление сверхвысокопольных МР-томографов в клинической практике позволяет продолжить развитие метода МРС, а ее объединение с МРТ сердца может позволить получить новый метод комплексной диагностики заболеваний сердца.

Ключевые слова: магнитно-резонансная спектроскопия, <sup>31</sup>P, метаболизм миокарда, фосфокреатин, аденозинтрифосфат, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда.

1 - Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Отдел томографии.  
2 - Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. г. Москва, Россия

### <sup>31</sup>P MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY IN HYPERTENSIVES WITH LEFT VENTRICLE HYPERTROPHY – ASSESSMENT OF ENERGY METABOLISM

Mazaev V.V.<sup>1</sup>, Stukalova O.V.<sup>1</sup>, Ternovoy S.K.<sup>2</sup>, Chazova I.E.<sup>1</sup>

Left ventricle hypertrophy – one of the most frequent effects of the arterial hypertension, which can later lead to heart failure. Before major structural changes starts it is begin the process of energy metabolism disorders. This is largely reflected in the preservation of left ventricular (LV) function.

The gold standard in the evaluation of the function and structural changes in the LV is a magnetic resonance imaging (MRI). For the assessment of myocardial energy metabolism there is a method of magnetic resonance spectroscopy (MRS), which is the only method which allows non-invasive, without the introduction of radiopharmaceuticals. This method can determine the concentration of high energy phosphates in the myocardium of the left ventricle. The appearance of high field MRI systems in clinical practice allows further development of the MRS, and its association with cardiac MRI could provide a new method for comprehensive diagnostic of the heart disease.

Keywords: magnetic resonance spectroscopy, <sup>31</sup>P, myocardial metabolism, phosphocreatine, adenosine triphosphate, arterial hypertension, left ventricle hypertrophy.

1 - Cardiology Research Centre Russian Federation. Department of Tomography.  
2 - I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (MSMU). Moscow, Russia

**З**аболевания, сопровождающиеся гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ) все чаще становятся предметом исследований ученых. В первую очередь это связано с прогностическим значением этой патологии. ГЛЖ - это серьезный независимый прогностический фактор развития таких сердечно-сосудистых заболеваний, как нарушения ритма, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения мозгового кровообращения (НМК). Кроме того, считается, что ГЛЖ различного генеза характеризуется не только структурно-морфологическими изменениями и нарушениями функции ЛЖ, но и имеет более глубокие изменения - нарушения энергетического метаболизма сердечной мышцы [1,11,27].

Одним из заболеваний, наиболее часто осложняющихся ГЛЖ, является АГ [15]. Изучение особенностей АГ до сих пор не теряет свою актуальность вследствие высокой заболеваемости и значительной частоты осложнений, приводящих к инвалидизации или смерти больного. Выявлено несколько факторов, влияющих на прогноз течения данного заболевания, среди них: наличие и степень поражения органов-мишеней, в том числе головного мозга, сердца и сосудов, а также почек [2]. Выявление ГЛЖ ухудшает прогноз развития злокачественной тахикардии, инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти (ВСС) в 6-8 раз.

Одной из причин нарушения функции ЛЖ у больных АГ с ГЛЖ считается нарушение энергетического метаболизма миокарда, когда снижается активность фермента креатинкиназы, а также уменьшается концентрация креатина в гипертрофированном сердце за счёт перегрузки давлением [20].

Одним из наиболее перспективных методов прижизненного изучения биоэнергетических процессов в миокарде является магнитно-резонансная спектроскопия (МРС). Наибольшее распространение в исследованиях сердца приобрела фосфорная МРС, поскольку атомы фосфора находятся в молекулах основных энергетических метаболитов мышечной ткани (фосфокреатин (ФК), аденозинтрифосфат (АТФ), неорганический фосфат (НФ)) [20]. Фосфорная МРС позволяет неинвазивно, без введения радиофармпрепаратов определять относительные концентрации высокоэнергетических фосфатов в мышечной ткани.

Актуальность настоящей работы определяется немногочисленностью и неоднозначностью полученных ранее результатов исследований, посвященных как проведению самого спектроскопического исследования, так и применению методики в исследованиях нарушений метаболизма миокарда у больных с ГЛЖ различного генеза.

#### **Цель исследования.**

Целью данной работы являлось определение возможностей фосфорной магнитно-резонансной спектроскопии в изучении особенностей метаболизма высокоэнергетических фосфатов (фосфокреатина и АТФ) в гипертрофированном миокарде левого желудочка на фоне АГ.

#### **Материалы и методы.**

В данное исследование были включены 16 больных АГ с ГЛЖ и 30 условно здоровых добровольцев без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Группа здоровых добровольцев состояла из 12 женщин и 18 мужчин, средний возраст составил  $55 \pm 6,3$  лет. В группу больных АГ с ГЛЖ вошли 7 женщин и 9 мужчин, средний возраст составил  $57 \pm 5,9$  лет. Диагноз был основан на данных анамнеза, физикальных исследований, а также эхокардиографии (ЭХО-КГ).

Всем включенным в исследование пациентам были проведены МРТ и 31Р МРС сердца на сверхвысокопольном МР-томографе Philips Achieva TX (Голландия) с напряженностью магнитного поля 3Тл.

ЭКГ-синхронизированная МРТ сердца на задержке дыхания проводилась с использованием 12-канальной приемно-передающей катушки по стандартному протоколу с целью оценки анатомических особенностей сердца, измерения толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), а также оценки функции ЛЖ с помощью расчёта фракции выброса (ФВ).

Стандартный протокол МРТ сердца включал статичные аксиальные срезы через все сердце - от дуги аорты до купола диафрагмы, а также кино-последовательности по двух- и четырехкамерной осям и по короткой оси через оба желудочка. В обоих случаях использовалась последовательность «турбо спин-эхо» со «светлой кровью». Толщина аксиальных срезов составляла 10 мм, а кино-изображений - 8 мм. Последующая обработка данных МРТ сердца проводилась с использованием специализированного кардиологического программного пакета производства компании Philips.

Для 31Р МРС использовалась фосфорная приемно-передающая катушка Р-140, Philips (Голландия). Импульсная последовательность была синхронизирована с ЭКГ, время отсрочки импульса выставлялось автоматически в зону конечной диастолы. Пациент находился в положении «на спине», приемно-передающая катушка располагалась на передней поверхности грудной клетки, ее центр располагался в области сердечного толчка. Электроды синхронизации с ЭКГ располагались на задней поверхности грудной клетки с целью минимизации их воздействия на качество получаемого спектра. Использованная импульсная последователь-

**Таблица №1. Характеристики импульсной последовательности для 31P МРС.**

Импульс	Адиабатич ский
Тип спектроскопии	Одновоксельная
Время «эхо»	Кратчайшее
Время повторения	Кратчайшее
Размер вокселя	44x55x37 мм
Количество усреднений	136
Количество образцов	500
Тип объемной селекции	ISIS
Тип шиммирования	Итеративный
Синхронизация с ЭКГ	Триггер
Отсрочка триггера	Выставляется мануально в конечную диастолу (500-800 мс)

ность была основана на адиабатическом импульсе, подробные характеристики представлены в таблице 1. Зона интереса располагалась в области верхушки ЛЖ с захватом среднего сегмента МЖП.

После укладки пациента были получены локализационные срезы в аксиальной, сагитальной и корональной проекциях для оценки позиционирования фосфорной приемно-передающей катушки, маркер центра которой должен был располагаться максимально близко к зоне интереса. При неправильном положении катушку перепозиционировали.

Последующая обработка спектра проводилась при помощи программного обеспечения Spectrowiew, производства Philips. Были рассчитаны два энергетических индекса – основной (ФК/АТФ) и альтернативный (НФ\*100/ФК), а также рН среды.

Для статистического анализа был использован программный продукт SPSS версии 16 (США). Результаты МРТ сердца, а также энергетические

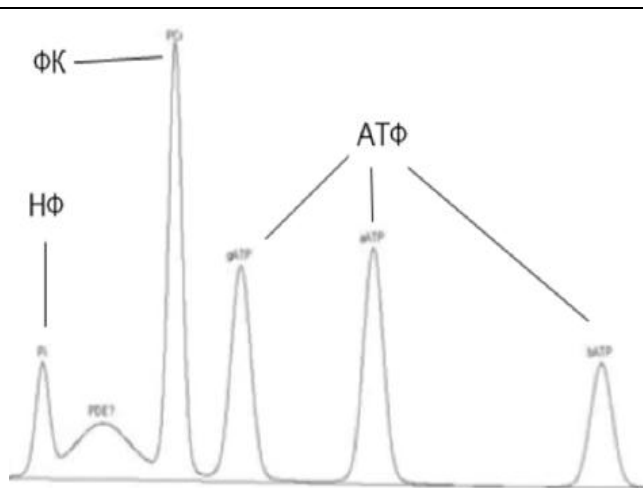
индексы были сопоставлены между двумя группами для определения достоверного различия с использованием U-теста Манн-Уитни. Энергетические индексы и показатели МРТ сердца также были проверены на наличие корреляционной связи с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

**Результаты исследования.**

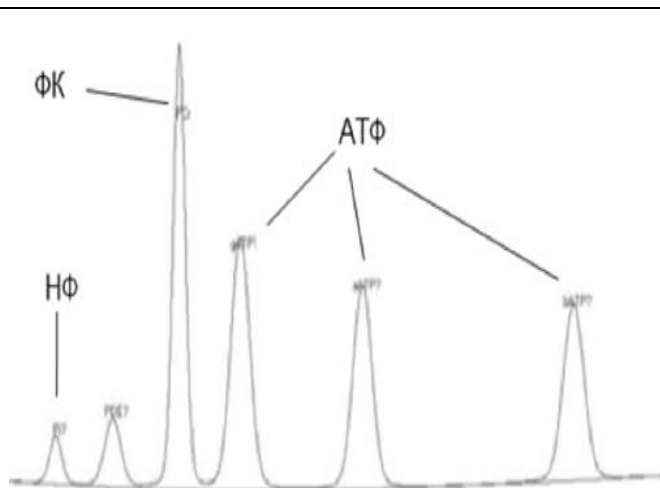
Показатели МРТ сердца, определенные в группе здоровых добровольцев, находились на уровне нормальных значений. Так, толщина миокарда МЖП в данной группе составила  $7,8 \pm 1,2$  мм, что было достоверно меньше толщины МЖП в группе больных АГ с ГЛЖ -  $15 \pm 1,2$  мм ( $p < 0,05$ ), где данный показатель был значительно выше нормальных значений.

У больных в группе АГ с ГЛЖ точно так же отмечалось значительное повышение относительно нормальных значений массы миокарда ЛЖ -  $209,07 \pm 39$  гр., против  $158,31 \pm 39,84$  гр. в группе здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ).

При оценке функции ЛЖ в группе здоро-



**Рис. 1,а**



**Рис. 1,б**

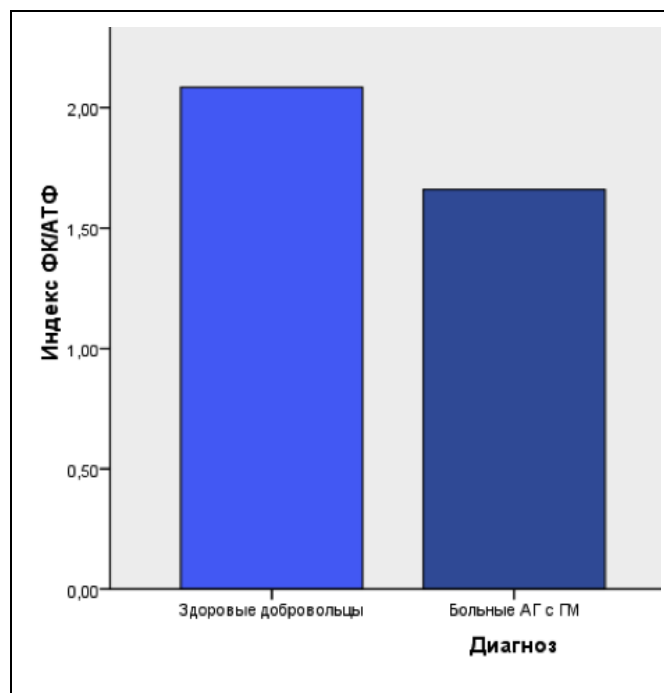
**Рис. 1 МРС сердца здорового добровольца. Последовательность с адиабатическим импульсом, локализация ISIS, интегративное шиммирование.**

Визуализированы пики неорганического фосфата (НФ), фосфокреатина (ФК), аденозинтрифосфата (АТФ). а – спектр здорового добровольца. б – спектр больного АГ с ГЛЖ, отмечается снижение площади пика ФК и снижение значения энергетического индекса ФК/АТФ.

вых лиц не было выявлено снижения локальной или глобальной функции ЛЖ, а значения ФВ ЛЖ лежали в пределах нормальных значений. В группе больных АГ с ГЛЖ нарушения локальной сократимости выявлено не было, однако данная группа демонстрировала снижение значений ФВ ЛЖ -  $58,13 \pm 8,34 \%$ , что было достоверно ниже по сравнению с группой здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ).

В результате применения фосфорной МРС сердца в обеих группах были получены фосфорные спектры (Рис. 1).

При последующей обработке МРС-данных были получены значения относительных концентраций высокоэнергетических фосфатов в миокарде здоровых лиц, а также больных АГ с ГЛЖ.



**Рис. 2.** Диаграмма сравнения значений энергетического индекса ФК/АТФ между группами здоровых добровольцев и больных АГ с ГЛЖ.

Нормальные значения индекса ФК/АТФ, полученные в группе здоровых добровольцев, составили  $2,08 \pm 0,35$ . При оценке данных фосфорной МРС у больных АГ с ГЛЖ было выявлено достоверное снижение основного энергетического индекса миокарда до  $1,66 \pm 0,11$  по сравнению с группой нормы ( $p < 0,05$ ) (Рис. 2).

Дополнительный энергетический индекс  $\text{НФ} \cdot 100 / \text{ФК}$  продемонстрировал обратную тенденцию, его наименьшее значение было определено в группе нормы -  $8,87 \pm 3,14$ , что было достоверно ниже его значений в группе АГ с ГЛЖ -  $13,5 \pm 3,3$  ( $p < 0,05$ ).

Значения рН, полученные с помощью фосфорной МРС, в обеих группах находились в

диапазоне нормы и не имели достоверного различия (в группе нормы -  $7,30 \pm 0,02$ , в группе АГ с ГЛЖ  $7,17 \pm 0,23$ ,  $p < 0,05$ ).

При оценке возможной корреляционной зависимости между результатами МРТ и фосфорной МРС сердца была выявлена слабая прямая корреляционная связь между значениями основного энергетического индекса и значениями ФВ ЛЖ, значение коэффициента корреляции ( $r$ ) составило  $0,29$ ,  $p < 0,05$ .

**Обсуждение результатов.**

В представленной работе получены данные о состоянии энергетического метаболизма миокарда у здоровых лиц, а также больных АГ с ГЛЖ, определенные при помощи фосфорной МРС на сверхвысокопольном МР-томографе.

Для оценки энергетического состояния миокарда ЛЖ применялся расчёт относительных концентраций высокоэнергетических фосфатов, представлявший собой отношение площадей пиков ФК и АТФ и пиков НФ и ФК.

В литературе прослеживается значительный разброс нормальных значений энергетического индекса ФК/АТФ - от 1,1 до 2,5 [5,16,29], вне зависимости от МР-систем, использованных для его определения. Тем не менее, полученное в нашей работе среднее значение основного энергетического индекса ФК/АТФ ( $2,08 \pm 0,35$ ) в группе здоровых добровольцев хорошо согласуется с данными, опубликованными другими исследователями [4,34,14,13,24,18].

Методика определения относительных концентраций высокоэнергетических фосфатов в миокарде является наиболее простой в исполнении, однако существовали попытки определения абсолютных концентраций данных веществ. Тем не менее, энергетический индекс ФК/АТФ является отражением соотношений высокоэнергетических фосфатов, т.к. колебания концентраций ФК имеют значительно большую амплитуду по сравнению с таковыми у АТФ [14].

В нашей работе обе группы были достоверно неразличимы по возрасту, поскольку существуют данные о гендерной зависимости значений энергетического индекса ФК/АТФ. Так, Schocke et al. продемонстрировали умеренную корреляцию между возрастом и энергетическим индексом ФК/АТФ при исследовании добровольцев от 20 до 67 лет [10]. У молодых обследованных (средний возраст - 30,1 лет) энергетический индекс ФК/АТФ был достоверно выше ( $2,16 \pm 0,36$ ) в сравнении с людьми старшего возраста (средний возраст - 52,5 лет) -  $1,83 \pm 0,37$  ( $p < 0,05$ ). В нашей работе средний возраст включенных в группу нормы составлял  $55 \pm 6,3$  лет, что достоверно не отличалось от данного значения в остальных двух группах ( $p < 0,05$ ).

Результаты, полученные в нашей работе, у



больных с гипертрофией миокарда ЛЖ в состоянии покоя хорошо согласуются с предыдущими данными, полученными на людях и животных. Гипертрофированный миокард в нашем исследовании демонстрировал снижение основного энергетического индекса (ФК/АТФ), что подтверждается рядом предыдущих работ, проведенных на больных с повышенной массой миокарда [26,10,38,37,8,22,36]. Схожую тенденцию к снижению энергетических индексов демонстрировали и животные, чье сердце было экспериментально перегружено давлением [37,23,30,19].

Neune et al. определили снижение индекса ФК/АТФ у больных АГ: у больных со снижением систолической функции значение индекса ФК/АТФ составило  $1,65 \pm 0,25$ , а у больных с систолической дисфункцией –  $1,43 \pm 0,21$ , что в обоих случаях было достоверно ниже в сравнении с группой нормы ( $2,07 \pm 0,17$ ,  $p < 0,05$ ) [14]. Кроме того, Lamb et al. показали снижение индекса ФК/АТФ у больных АГ с достоверно увеличенной массой миокарда ЛЖ –  $1,20 \pm 0,18$  против  $1,39 \pm 0,17$  у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ) [17]. Недавняя работа Burkhard et al., в которую вошли исследования 12 пациентов, больных АГ без достоверного увеличения массы миокарда ЛЖ, также продемонстрировала достоверное снижение индекса ФК/АТФ до  $1,21 \pm 0,22$  против  $1,54 \pm 0,24$  в группе нормы ( $p < 0,05$ ).

Представленные изменения энергетического метаболизма миокарда в соответствии с данными Noshchka et al. [23] могут иметь 3 причины: сверхнагрузка на сердце, значительное снижение оксигенации кардиомиоцитов, достаточное для запуска анаэробного типа производства АТФ, а также смена субстрата метаболизма. Это в результате ведет к снижению активности креатинкиназы и снижению общего количества креатина в сердце, гипертрофия которого вызвана перегрузкой давлением. Данная гипотеза была подтверждена при помощи гистологического исследования, при котором концентрация фосфокреатина в гипертрофированном сердце была снижена в 4 раза по сравнению с нормальным миокардом [25].

Потребность и механизмы поступления энергии в кардиомиоцит тесно связаны. Даже значительные изменения в расходе энергии не должны приводить к выраженным изменениям в концентрации ФК и АТФ [12]. В здоровом человеческом сердце энергетический индекс ФК/АТФ не изменяется вне зависимости от повышения нагрузки [3].

По мнению Schaefer et al., проводивших эксперименты на животных, данные изменения значений энергетических индексов ФК/АТФ и  $\text{НФ} \cdot 100 / \text{ФК}$  могут быть индуцированы некоторым снижением коронарного кровотока по причине утолщения стенки коронарной арте-

рии [32]. Более чем у 80% пациентов с утолщением сосудистой стенки отмечается значимое уменьшение диаметра просвета и снижение кровотока [31,6]. Кроме того, сосуды с такими изменениями демонстрируют значительное снижение вазодилатационного резерва за счет ненормального расширения совместно с недостаточной жесткостью капилляров [21,7].

В нашей работе было определено некоторое снижение ФВ ЛЖ у больных АГ с ГЛЖ, а также слабая корреляционная зависимость между значениями основного энергетического индекса и ФВ ЛЖ. Lamb et al. предположили, что низкое содержание ФК и перевод к другому субстрату метаболизма (от жирных кислот к глюкозе) приводит к некоторому снижению уровня АТФ в саркомерах у больных АГ, которое не компенсируется повышением митохондриального АТФ [17]. Снижение цитозольного уровня АТФ приводит к нарушению секвестрации  $\text{Ca}^{2+}$  в эндоплазматическом ретикулуме и нарушению релаксации кардиомиоцитов, что может быть причиной нарушения функции (диастолической) миокарда на клеточном уровне [10,17,9,35].

Достоверных различий между значениями рН в группах нормы и АГ с ГЛЖ выявлено не было. Изменения рН могут говорить о наличии ишемии миокарда, что стоило ожидать, опираясь на вышеописанные механизмы развития нарушений энергетического метаболизма. Это может быть объяснено теорией о постепенной адаптации миокарда к небольшой ишемии, продемонстрированной в работе Arai et al. [28], где производство лактата переходило к его расходу уже через 45 минут.

Тем не менее, независимо от возможных интерпретаций полученных изменений энергетического метаболизма, в нашей работе были найдены не только нормальные значения энергетических фосфатов для высокопольного МР-томографа, а также и подтверждение метаболических нарушений в гипертрофированном миокарде.

Последующая работа по изучению возможностей метода может позволить использовать фосфорную МР-спектроскопию как инструмент диагностики, а также метод оценки лечения больных с гипертрофией миокарда различного генеза.

#### **Выводы.**

В данной работе показано, что значение энергетического индекса ФК/АТФ миокарда ЛЖ у здоровых добровольцев составляет  $2,08 \pm 0,35$ , а альтернативного индекса ( $\text{НФ} \cdot 100 / \text{ФК}$ ) –  $8,87 \pm 3,14$ . Больные АГ с ГЛЖ демонстрируют достоверное снижение энергетического индекса ФК/АТФ относительно группы нормы, в среднем на 21 % и достоверное повышение индекса  $\text{НФ} \cdot 100 / \text{ФК}$  на 34 %.

Кроме того, показано, что больные с гипертрофией миокарда ЛЖ на фоне АГ имеют начальные проявления нарушения сократительной функции ЛЖ. Сниженные значения ФВ в данной группе больных прямо коррелируют со сниженными значениями основного энергетического индекса.

Несмотря на длительный срок развития

**Список литературы:**

1. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Стамбольский Д.В., Фомин А.А. Гипертрофическая кардиомиопатия - исторические и современные взгляды на диагностику заболевания // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия, - 2008. - №4. - С. 4-10.
2. Чазова И.Е. Артериальная гипертония. Стандарты сегодняшнего дня и нерешенные проблемы Сердце 2002; 1: 217-219
3. Balaban RS. Regulation of oxidative phosphorylation in the mammalian cell. *Am J Physiol.* 1990;258:C377-C389
4. Beer M., Cardiac spectroscopy: techniques, indications and clinical results, *Eur. Radiol.* 2004;14:1034-1047.
5. Bottomley . P.A., MR spectroscopy of the human heart: the status and the challenges, *Radiology* 1994;191:593-612.
6. Camici P, Chiaretti G, Lorenzoni R, Bellina RC, Gistri R, Italiani G, Parodi O, Salvadori PA, Nista N, Papi L, L'Abbate A. Coronary vasodilatation is impaired in both hypertrophied and non-hypertrophied myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a study with nitrogen-13 ammonia and positron tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:879-886.
7. Camici P, Chiaretti G, Lorenzoni R, Bellina RC, Gistri R, Italiani G, Parodi O, Salvadori PA, Nista N, Papi L, L'Abbate A. Coronary vasodilatation is impaired in both hypertrophied and non-hypertrophied myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a study with nitrogen-13 ammonia and positron tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:879-886.
8. Conway MA, Allis J, Ouwerkerk R, Niioka T, Rajagopalan B, Radda GK. Detection of low phosphocreatine to ATP ratio in failing hypertrophied human myocardium by 31P magnetic resonance spectroscopy. *Lancet.* 1991;338:973-976.
9. Conway MA, Bristow JD, Blackledge MJ, Rajagopalan B, Radda GK. Cardiac metabolism during exercise measured by magnetic resonance spectroscopy. *Lancet.* 1988;2:692
10. de Roos A., Doornbos J., Luyten P.R., Oosterwaal L.J., et al., Cardiac metabolism in patients with dilated and hypertrophic cardiomyopathy: assessment with proton-decoupled P-31 MR spectroscopy, *J. Magn. Reson. Imaging* 1992;2:711-719.
11. Devereux R.B., De Simone G. Ganau A. et al. Left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in hypertension: stimuli, functional consequence and prognostic implications // *J. Hypertens*, 1994, V. 12, Suppl., p. 117-127
12. Goodwin GW, Ahmad F, Taegtmeier H. Preferential oxidation of glycogen in isolated working rat heart. *J Clin Invest.* 1996;97:1409-1416.
13. Hansch A., R. Rzanny, J.R. Reichenbach, W.A. Kaiser; Jena/DE Noninvasive measurement of cardiac high-energy phosphate metabolites using 31P-spectroscopic chemical shift imaging. *ECR 2009, e-Poster: C-174.*
14. J.-P. Heyne R. Rzanny, A. Hansch, U. Leder, J. R. Reichenbach, W. A. Kaiser 31P-MR spectroscopic imaging in hyperten-

сированной сердечной болезни, данная методика до сих пор не имеет клинического применения в области исследования сердца. Тем не менее, полученные данные говорят о необходимости дальнейшего исследования возможностей фосфорной МРС в изучении нарушений энергетического метаболизма миокарда.

- sive heart disease, *Eur Radiol* (2006) 16: 1796-1802
15. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor // *J Hypertens*, 1991; 9 (Suppl. 2): S3-S9
16. Kostler H., Landschutz W., Koeppel S., Seyfarth T., et al., Age and gender dependence of human cardiac phosphorus metabolites determined by SLOOP 31P MR spectroscopy, *Magn. Reson. Med.* 2006;56:907-911.
17. Lamb H.J., Beyerbach H.P., van der Laarse A., Stoel B.C., et al., Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardial metabolism, *Circulation* 1999;99: 2261-2267.
18. Löffler R, Sauter R, Kolem H, Haase A, von Kienlin M (1998) Localized spectroscopy from anatomically matched compartments: improved sensitivity and localization for cardiac 31P MRS in humans. *J Magn Reson* 134:287-299
19. Lortet S, Heckmann M, Aussedat J, Ray A, Vincent M, Sassard J, Zimmer HG, Rossi A. Alteration of cardiac energy state during development of hypertension in rats of the Lyon strain: a 31P-NMR study on the isolated rat heart. *Acta Physiol Scand.* 1993;149:311-321.
20. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy // *Lancet.* - 1997. - Vol. 350. - P. 127-133.
21. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol.* 1979;43:1086-1102.
22. Massie BM, Schaefer S, Garcia J, McKirnan MD, Schwartz GG, Wisneski JA, Weiner MW, White FC. Myocardial high-energy phosphate and substrate metabolism in swine with moderate left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1995;91:1814-1823.
23. Miller DD, Walsh RA. In vivo phosphorus-31 NMR spectroscopy of abnormal myocardial high-energy phosphate metabolism during cardiac stress in hypertensive-hypertrophied non-human primates. *Int J Card Imaging.* 1990-91;6:57-70.
24. Neubauer S, Horn M, Cramer M, Harre K, Newell JB, Peters W, Pabst T, Ertl G, Hahn D, Ingwall JS, Kochsiek K (1997) Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 96:2190-2196
25. Neubauer S., Cardiac magnetic resonance spectroscopy: potential clinical applications, *Herz* 2000;25:452-460.
26. Neubauer S., Horn M., Pabst T., Harre K., et al., Cardiac high-energy phosphate metabolism in patients with aortic valve disease assessed by 31P-magnetic resonance spectroscopy, *J. Investig. Med.* 1997;45:453-462.
27. Neubauer S., The failing heart - an engine out of fuel, *N. Engl. J. Med.* 356 (11) (2007) 1140-1151
28. Nienaber CA, Gambhir SS, Mody FV, Ratib O, Huang SC, Phelps ME, Schelbert HR. Regional myocardial blood flow and glucose utilization in symptomatic patients with hypertrophic

cardiomyopathy. *Circulation*. 1993;87:1580–1590.

**29.** Okada M., Mitsunami K., Inubushi T., Kinoshita M., Influence of aging or left ventricular hypertrophy on the human heart: contents of phosphorus metabolites measured by <sup>31</sup>P MRS, *Magn. Reson. Med.* 1998;39:772–782.

**30.** Osbakken M, Douglas PS, Ivanics T, Zhang D, Van Winkle T. Creatine kinase kinetics studied by phosphorus-31 nuclear magnetic resonance in a canine model of chronic hypertension-induced cardiac hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:223–228.

**31.** Schaefer S, Schwartz GG, Gober JR, Wong AK, Camacho SA, Massie B, Weiner MW. Relationship between myocardial metabolites and contractile abnormalities during graded regional ischemia. *J Clin Invest*. 1990;85:706–713

**32.** Schocke M.F., Metzler B., Wolf C., Steinboeck P., et al., Impact of aging on cardiac high-energy phosphate metabolism determined by phosphorus-31 2-dimensional chemical shift imaging (<sup>31</sup>P 2D CSI), *Magn. Reson. Imaging* 2003;21:553–559.

**33.** Schulman DS, Flores AR, Tugoen J, Dianzumba S, Reichek N. Antihypertensive treatment in hypertensive patients with normal left ventricular mass is associated with normal left ventricular remodeling and improved diastolic function. *Am J Cardi-*

*ol.* 1996;78:56–60

**34.** Shivu GN, et al. <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy to measure in vivo cardiac energetics in normal myocardium and hypertrophic cardiomyopathy: Experiences at 3 T. *Eur J Radiol* (2008)

**35.** Smith V, Schulman P, Karimedddini MK, White WB, Meeran MK, Katz AM. Rapid ventricular filling in left ventricular hypertrophy, II: pathologic hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:869–874

**36.** Spindler M, Saupe KW, Christe ME, Sweeny HL, Seidman CE, Seidman JG, Ingwall JS. Diastolic dysfunction and altered energetics in the αMHC403/1 mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 1998;101:1775–1783.

**37.** Zhang J, Duncker DJ, Ya X, Zhang Y, Pavek T, Wei H, Merkle H, Ugurbil K, From AHL, Bache RJ. Effect of left ventricular hypertrophy secondary to chronic pressure overload on transmural myocardial 2-deoxyglucose uptake: a <sup>31</sup>P NMR spectroscopic study. *Circulation*. 1995;92:1274–1283.

**38.** Zhang J, Merkle H, Hendrich K, Garwood M, From AHL, Ugurbil K, Bache RJ. Bioenergetic abnormalities associated with severe left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 1993;92:993–1003.