

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Radiologische Diagnostik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen
Sektion für experimentelle Radiologie
Leiter: Professor Dr. Dr. F. Schick**

**Monitoring autologer
Chondrozytentransplantate
mit der Magnetresonanztomographie**

**INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
CHRISTIAN MATTHIAS MÜLLER
aus Magstadt**

2004

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. F. Schick

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. C. Eingartner

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	6
1.1.	Aufbau und Funktion des Gelenkknorpels	7
1.2.	Autologe Chondrozytentransplantation	9
1.3.	Magnetresonanztomographie	10
1.4.	Zielsetzung	13
2.	Material und Methoden	14
2.1.	Patientenkollektiv	14
2.1.1.	Untersuchungsintervalle	14
2.1.2.	Einschlusskriterien	14
2.1.3.	Ausschlusskriterien	14
2.2.	Grundlagen der MRT	16
2.2.1.	Spinecho-Sequenzen	16
2.2.1.1.	T1-gewichtete Spinecho-Sequenzen	17
2.2.1.2.	T2-gewichtete Spinecho-Sequenzen	17
2.2.1.3.	Protonendichtegewichtete Spinecho- Sequenzen	18
2.2.2.	Gradientenecho-Sequenzen	18
2.2.3.	2D- und 3D-Bildgebung	20
2.2.4.	Fettunterdrückung	20
2.2.5.	Magnetisierungstransferkontrast	21
2.2.5.1.	Resonanzzentrierte Verfahren	22
2.2.5.2.	Resonanzferne Verfahren	22
2.2.5.3.	Quantifizierung des MT-Effekts	23
2.2.6.	Diffusionsgewichtete Bildgebung	24
2.2.7.	Indirekte Magnetresonanz-Arthrographie	25

2.3.	Ablauf der Untersuchung und Sequenzparameter.....	27
2.4.	Magnetresonanztomograph	31
2.5.	Spule.....	31
2.6.	Bilddokumentation	31
2.7.	Auswertung	32
2.7.1.	Signalverhalten im T1- und T2-gewichteten Bild.....	32
2.7.2.	Transplantatdicke	32
2.7.3.	Indirekte Magnetresonanarthrographie	32
2.7.4.	Artefakte.....	33
2.7.5.	Magnetisierungstransfer-Effekt.....	34
2.7.6.	Diffusionskoeffizienten.....	35
3.	Ergebnisse	36
3.1.	Protonendichte- und T2-gewichtete Turbospin-Echo-Sequenz	38
3.2.	T1-gewichtete Spinecho-Sequenz	40
3.3.	Gradientenecho-FLASH2D mit und ohne Magnetisierungstransfer-(MT) –Vorpuls...	42
3.4.	Wasserselektive Gradientenecho-FLASH2D mit und ohne Magnetisierungstransfer (MT) -Vorpuls	44
3.5.	Diffusionsgewichtete PSIF-Sequenz.....	46
3.6.	Indirekte Magnetresonanarthrographie	48
3.7.	Fettsupprimierte FLASH3D-Gradientenecho-Sequenz	50
3.8.	Artefakte.....	52
3.9.	Magnetisierungstransfer	55

4.	Diskussion	57
4.1.	Signalverhalten des gesunden hyalinen Knorpels.....	57
4.2.	Signalverhalten bei chondralen Defekten und autologen Knorpeltransplantaten	61
4.3.	Artefakte.....	66
4.4.	Empfohlenes Bildgebungsprotokoll.....	69
4.4.1.	Vor Transplantation.....	69
4.4.2.	3 Monate nach Transplantation	70
4.4.3.	6 und 12 Monate nach Transplantation	71
5.	Zusammenfassung	72
6.	Anhang	74
6.1.	Programm zur Auswertung der diffusionsgewichteten Sequenzen.....	74
6.2.	Abkürzungsverzeichnis	80
7.	Literaturverzeichnis	81
8.	Danksagung	89
9.	Lebenslauf	90

1. Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich als sehr geeignete nichtinvasive Untersuchungsmodalität für Knorpel erwiesen. Neben dem hohen Weichteilkontrast zwischen Geweben und der Möglichkeit einer 3-dimensionalen Datenakquisition mit dünn-schichtigen multiplanaren Bildrekonstruktionen können auch biochemische Eigenschaften des Knorpels zur Erstellung eines Gewebekontrasts verwendet werden. Im Gegensatz zur Arthroskopie kann die MRT auch Aussagen über die Dicke des Knorpels (64), über das gesamte Knorpelvolumen eines Gelenks (12,13), sowie über die Knorpelbeschaffenheit unterhalb der arthroskopisch einsehbaren Fläche treffen (64). Außerdem können Veränderungen des subchondralen Knochens erkannt werden (25).

Die autologe Chondrozytentransplantation im Rahmen eines traumatischen Knorpelschadens am Knie ist bisher die einzige Methode, welche eine Regeneration und Defektfüllung durch hyalines Gewebe ermöglicht (5,48). Die Aufgabe der MRT vor einer autologen Chondrozytentransplantation ist es, die Ausdehnung und die Tiefe des Knorpeldefekts darzustellen und der Transplantation entgegenstehende Begleitverletzungen zu identifizieren. Nach erfolgter Transplantation ist eine möglichst exakte anatomische Darstellung des Transplantats erforderlich, um Komplikationen wie Hypertrophie oder Ablösung zu erkennen. Zu diesem Zwecke wurden 19 knorpeltransplantierte Patienten mit verschiedenen Sequenztypen mittels der Kernspintomographie über 12 Monate lang nachuntersucht. Untersuchungstermine waren jeweils vor Transplantation, um den Defekt zu lokalisieren, 6 Wochen, 12 Wochen, 6 Monate und 12 Monate nach Transplantation, um die Morphologie zu überwachen und um Auswirkungen der Reifung des Transplantats bei der MRT festzustellen. Hierzu existieren routinemäßig verfügbare Pulssequenzen wie konventionelle T1- und T2-gewichtete Spin-Echo- (26), Gradienten-Echo- (9-11), Magnetisierungstransfer- (46,47), und Turbo-Spin-Echo-Sequenzen (49). Zusätzlich wurden eine diffusionsgewichtete Sequenz und die indirekte Magnetresonanarthroskopie verwendet.

Bevor auf die einzelnen Untersuchungssequenzen eingegangen wird, soll eine kurze Darstellung des molekularen Aufbaus und der Funktion des Gelenkknorpels, der autologen Knorpeltransplantation und der Grundprinzipien des MRT das Verständnis erleichtern.

1.1. Aufbau und Funktion des Gelenkknorpels

Artikulärer Knorpel ist ein avaskuläres, alymphatisches und anisotropes Gewebe. Knorpelgewebe ist nicht innerviert und besitzt keine Basalmembran (32). Es besteht zum überwiegenden Teil aus extrazellulärer Matrix (EZM), welche von den Knorpelzellen (Chondrozyten) gebildet wird. Die Nährstoffversorgung erfolgt durch Diffusion. Der differenzierte Chondrozytenmetabolismus gewährleistet die Produktion des regulären Spektrums an Matrixmolekülen und deren Integration in die EZM durch ein Gleichgewicht zwischen anabolen und katabolen Stoffwechselprozessen. Im Knorpel des Erwachsenen sind nur ca. 5% des Gewebevolumentums von Chondrozyten eingenommen, der Rest ist EZM. Die mechanischen Eigenschaften des Gelenkknorpels resultieren aus der Zusammensetzung der EZM, welche als molekulares Netzwerk einer Vielzahl von Makromolekülen angesehen werden kann. Die Hauptbestandteile der EZM sind Wasser (65-80% des Feuchtgewichts), Kollagen (10-30% des Feuchtgewichts) und Proteoglykane (5-10% des Feuchtgewichts) (39). Zirka 90% des im Gelenkknorpel vorkommenden Kollagens ist Kollagen Typ II (16). Kollagen Typ II wird von drei identischen Polypeptidketten aufgebaut, welche als Tripelhelix in der EZM aus einzelnen Kollagenfibrillen bilden. Diese Fibrillen wiederum bauen ein dreidimensionales Fasergeflecht auf, ähnlich dem eines Gewölbes (55). Der Faserdurchmesser nimmt von den oberflächlichen zu den tiefen Schichten hin zu (1). In das Fasergeflecht sind Proteoglykane und Glykoproteine, zum Teil an Hyaluronsäure gebunden, eingelagert. Dieser Verbund ist für die Aufrechterhaltung der Gewebeintegrität essentiell. Es gibt dem Gewebe seine Form und sein optimales Volumen, und es gewährleistet die Zugfestigkeit und Viskoelastizität des Knorpels (16,27).

Gelenkknorpel lässt sich histomorphologisch in 4 verschiedene Schichten einteilen (siehe Abb. 1). In der Tangentialzone (oberflächliche Schicht), welche ca. 10-15% der Gesamtdicke ausmacht, finden sich flache Chondrozyten, die sich nicht nur morphologisch, sondern auch metabolisch von den tiefer liegenden Chondrozyten unterscheiden. Sie bilden mehrere übereinanderliegende Zellschichten, welche parallel zur Knorpeloberfläche ausgerichtet sind. In der Übergangszone sind Zellen mehr sphärisch und in kleinen Gruppen angeordnet, welche in der EZM verteilt erscheinen. Chondrozyten der Radialzone sind hauptsächlich ellipsoid und senkrecht zur Knorpeloberfläche in Säulen von 2-6 Zellen angeordnet (1,2). Die kalzifizierte Zone, von der Radialzone durch die sogenannte „Tidemark“ abgegrenzt, verbindet den Knorpel mit dem subchondralen Knochen.

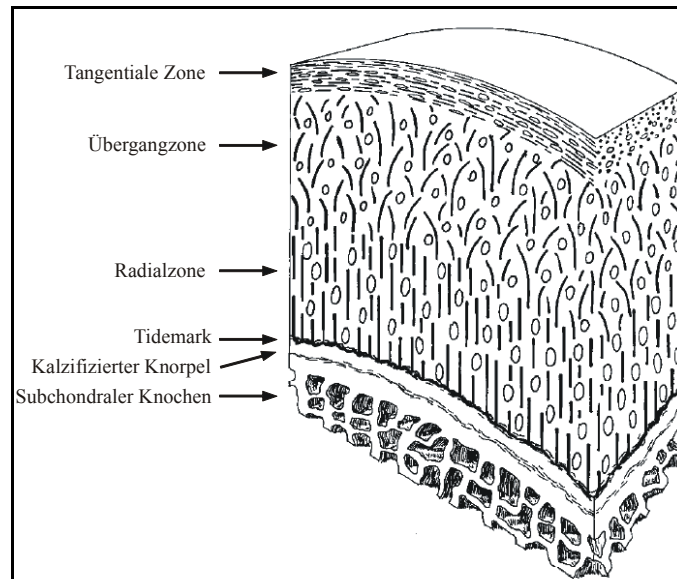


Abb. 1: Schemazeichnung des mehrschichtig aufgebauten Gelenkknorpels mit Tangentialzone, Übergangzone, Radialzone, Tidemark, kalzifiziertem Knorpel und subchondralem Knochen.

Das Fehlen von Blutgefäßen im Knorpel macht die Diffusion zum wichtigsten Transportmechanismus für die Versorgung des Knorpels. Neben der Diffusion von Wassermolekülen werden auch die Diffusion von Ionen und die Polymerdiffusion in Knorpel beschrieben. In allen Fällen gilt, dass über kurze Beobachtungszeiten das Diffusionsverhalten im wesentlichen durch den Wassergehalt bestimmt wird. Jedoch werden durch Variation der Beobachtungszeit auch Informationen über die innere Struktur des Knorpels erhalten (40).

Knorpel ist ein komplexes, heterogen aufgebautes Gewebe aus Proteinen, welche hauptsächlich aus Kollagen Typ II bestehen, und sauren, N-acetylierten Polysacchariden, dessen biomechanische Eigenschaften von großer Bedeutung sind (36).

Die innere Struktur des Knorpels wird entscheidend durch die Anordnung der Kollagenmoleküle zu Kollagenfibrillen durch die Proteoglycan-Aggregate bestimmt (63). Die physikochemischen Eigenschaften dieser beiden Arten von mikroskopischen Kompartimenten sind sehr verschieden, insbesondere auf den relativ niedrigen Wassergehalt des Kollagens und dem viel höheren Gehalt der Proteoglycan-Aggregate.

Da Knorpel keine Blutgefäße zur Versorgung der Knorpelzellen mit Nährstoffen enthält, wird es als bradytrophes Gewebe bezeichnet (20). Das hat zur Folge, dass die für die Zellernährung und zur Synthese der einzelnen Knorpelbestandteile benötigten Substanzen nur durch Diffusion infolge Brownscher Molekularbewegung in den Knorpel gelangen können. Es wird auch angenommen, dass bei der Entstehung von degenerativen Gelenkerkrankungen Störungen in den Transporteigenschaften eine Rolle spielen (18).

1.2. Autologe Chondrozytentransplantation

Im Gegensatz zur chronisch progressiven Erkrankung des Gelenkknorpels im Rahmen der Arthrosen stellt der traumatische Knorpelschaden eine akute Verletzung des Knorpelgewebes dar (39). Eine spontane Heilung bzw. Regeneration der „Knorpelwunde“ findet aber vor allem bei skeletal erwachsenen Menschen nicht statt, da keine effiziente Proliferation und zelluläre Migration von Chondrozyten in den Defekt stattfindet. Die Verletzung des Knorpels sowie des subchondralen Knochens führt zur Bildung eines Wundhämatoms, aus welchem schließlich faserknorpeliges Reparaturgewebe entsteht. Dieses besitzt jedoch nicht die notwendigen biologischen, biochemischen und biomechanischen Eigenschaften des hyalinen Gelenkknorpels, was schlussendlich zum Untergang dieses Ersatzgewebes führt (39).

Knorpelschäden im Bereich des Kniegelenks bedeuten häufig das Karriereende eines Sportlers. Sind die Knorpelschäden groß, so können sie innerhalb kurzer Zeit zur Arthrose fortschreiten (37). Die adäquate Therapie von Knorpelschäden ist abhängig von Anzahl, Lokalisation, Defektgröße und der jeweiligen Symptomatik. Therapiemaßnahmen wie der Abrasionschondroplastik, der Mikrofrakturierung oder der Bohrung, womit die Bildung von faserknorpeligem Ersatzgewebe induziert werden soll, werden biomechanisch schlechte Gleiteigenschaften angelastet, besonders bei Defektgrößen über 2 cm² (41). Um dies zu umgehen, wurde unter anderem der autologe Knochen-Knorpel-Zylindertransfer entwickelt, bei dem Knochen-Knorpel-Zylinder aus weniger gewichttragenden Knorpelarealen in den Defekt transplantiert werden.

Ex-vivo-Kulturen haben gezeigt, dass Chondrozyten eine signifikante metabolische Kapazität zur Reparatur haben. Unter optimalen Kulturbedingungen produzieren Chondrozyten große Mengen extrazellulärer Matrixproteine. Diese Produktion kann zudem durch Zugabe von bestimmten Gewebshormonen, wie z.B. Bone Morphogenetic Proteins (BMPs), deutlich gesteigert werden (17). Chondrozyten in einer 3-dimensionalen Suspensionskultur produzieren eine Matrix, welche in Morphologie und Zusammensetzung der „nativen“ Matrix sehr ähnlich ist (1). Hierbei wird bei einer ersten Arthroskopie ein ca. 2-4 mm großes Knorpelstück aus dem Trochleabereich entnommen, woraus schließlich im Labor autologe Chondrozyten angezüchtet werden.

Wenn nach 12 Tagen Anzüchtungszeit die Zellsuspension zur Implantation zur Verfügung steht (60), wird über eine Arthrotomie der Knorpeldefekt bis zum gesunden Randknorpel abgetragen, ohne die subchondrale Zone zu eröffnen. Ein aus dem Tibiaplateau entnommener

Periostlappen wird auf den so präparierten Knorpeldefekt aufgenäht und darunter die Zellsuspension injiziert (6).

1.3. Magnetresonanztomographie

Bei der Magnetresonanztomographie befindet sich der Patient in einem starken Magnetfeld. Die Geräte sind üblicherweise mit Magneten ausgestattet, welche ein Magnetfeld mit Stärken von 0,2 bis 4 Tesla (T) erzeugen. Der Tomograph besteht aus mehreren Komponenten, dazu gehören neben dem Magneten Hochfrequenzspulen (Sender und Empfänger), Gradientenspulen zur lokalen Veränderung der Magnetfeldstärke (bedeutsam für die örtliche Zuordnung des empfangenen Signals) sowie einer Rechneinheit, die mit einem digitalen Bildspeicher ausgestattet ist.

Die Möglichkeit, mit der MRT biologische Objekte abzubilden, begründet sich darin, dass Atomkerne mit ungerader Anzahl von Protonen und/oder Neutronen (z.B. Wasserstoff) einen Eigendrehimpuls (Spin) besitzen (50), der mit einem magnetischen Moment verbunden ist. Die Spins sind in einem Magnetfeld bevorzugt längs dem äußeren Magnetfeld angeordnet und erzeugen so eine makroskopische Magnetisierung. Die Einstrahlung von Radiofrequenz (RF-Impuls) bewirkt, dass die Atomkerne Energie absorbieren. Damit wird eine Schwingungsresonanz bestimmter Kerne induziert, welche die Auslenkung der Magnetisierung aus der dem äußeren Magnetfeld parallelen Ausrichtung bewirkt. Die Magnetfeldstärke sowie die zu untersuchende Kernart (meistens Wasserstoff) bestimmen die für die Resonanz notwendige Frequenz des gepulsten Radiosignals. Es gilt die sogenannte Larmor-Gleichung:

$$f = \frac{1}{2\pi} \cdot B_0 \cdot \gamma \quad (\text{Gl. 1})$$

mit

f = Resonanzfrequenz (Lamorfrequenz)

γ = gyromagnetisches Verhältnis (isotopenspezifische Konstante)

B_0 = Magnetfeld

Wird das Hochfrequenzfeld ausgeschaltet, dann wird die beim Übergang von einem höheren zu einem niedrigeren Energiezustand abgegebene Energie registriert und als elektrisches Signal aufgezeichnet, welches die Daten für die daraus rekonstruierten digitalen Bilder liefert. Dabei entspricht die Signalintensität der Stärke der registrierten Hochfrequenz, die ein

Gewebe nach seiner Anregung aussendet. Diese Signalintensität bestimmt die Helligkeit der Darstellung einer Struktur im MRT-Bild. Die Intensität eines Gewebes hängt ab von der Untersuchungsmethode (Sequenz) und mehreren Gewebeeigenschaften:

- Dichte der Atomkernart (meist Wasserstoff)
- longitudinale (T1) - Relaxationszeit
- transversale (T2) – Relaxationszeit
- chemische Verschiebung
- Fluss oder Bewegung

Bei der klinischen MRT werden üblicherweise die Wasserstoffatomkerne (Protonen) angeregt, wobei die Signalintensität durch die Protonendichte beeinflusst wird. Das bedeutet, je mehr Protonen vorhanden und somit angeregt werden können, desto höher ist dann auch das detektierte Signal.

Die longitudinale (T1) – Relaxationszeit ist eine Zeitkonstante, die anzeigt, wie schnell die Protonen nach der Einstrahlung und Abschaltung der Hochfrequenz wieder in ihr ursprüngliches Gleichgewicht unter Energieabgabe an benachbarte Nichtwasserstoffatome gelangen. Sie ist ein Maß für die Energieabgabe angeregter Protonen an benachbarte andere Gitteratome und wird deshalb auch Spin-Gitter-Relaxationszeit genannt (52). In Flüssigkeiten steht die T1-Relaxationszeit in Beziehung zu der sogenannten Korrelationszeit, d.h. dem Zeitraum, in dem nichtmagnetisierte Atome bei ihrer Bewegung in einer Flüssigkeit nahe genug an angeregte Protonen kommen, so dass eine Energieübertragung stattfinden kann. Die Korrelationszeit ist abhängig von der Viskosität, dem Atom- bzw. Moleküldurchmesser der Flüssigkeitsteilchen sowie der Temperatur. Flüssigkeiten haben eine relativ lange T1-Relaxationszeit, weshalb freies Wasser auf T1-gewichteten Aufnahmen dunkel erscheint.

Die transversale (T2) – Relaxationszeit ist ein Maß für die Dephasierung der angeregten Wasserstoffatome bezüglich benachbarten Wasserstoffatomen und beschreibt den Verlust an Phasenkohärenz zwischen den einzelnen Protonenspins direkt nach Einstrahlung des Hochfrequenzimpulses. Aufgrund lokaler Magnetfeldinhomogenitäten durch lokal begrenzte, zusätzliche Magnetfelder, die durch die benachbarten Atome induziert werden, geraten die einzelnen Spins der angeregten Wasserstoffatome entsprechend der Lamorgleichung (Gl. 1) immer mehr außer Phase. Freies Wasser hat eine vergleichsweise lange T2-Relaxationszeit und erscheint deshalb hell auf T2-gewichteten Bildern.

Unvermeidliche, technisch bedingte Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes des Kernspintomographen beeinflussen die Dephasierung der Spins häufig stärker als die auf atomare Bereiche begrenzten lokalen Magnetfeldinhomogenitäten. Die tatsächlich gemessene Relaxationszeit $T2^*$ ist daher meist wesentlich kürzer als die eigentliche T2-Relaxationszeit.

Unter der chemischen Verschiebung versteht man die geringfügige Modifizierung der Resonanzfrequenz von Wasserstoffatomen in Molekülen durch die Elektronenhülle. So weicht die Resonanzfrequenz von Wasserstoffatomen in Wassermolekülen geringfügig von der Resonanzfrequenz von Wasserstoffatomen in Fettsäuren ab. Die chemische Verschiebung spielt bei der Bildkonstruktion in der klinischen Routine jedoch eine untergeordnete Rolle (4). Fluss (z.B. Blut) beeinflusst das Signalverhalten dadurch, dass nichtangeregte Protonen in der Zeit zwischen Anregung und Signalmessung in die Messschicht hinein-, bzw. angeregte Protonen aus der Messschicht herausfließen. Mit sogenannten flusssensitiven Sequenzen kann dieses Phänomen für die MR-Angiographie genutzt werden (4).

Man setzt eine Vielzahl von Pulssequenzen ein, um die unterschiedlichen T1- und T2-Relaxationszeiten der Gewebe zu betonen und damit den nötigen Bildkontrast zu erreichen. Es existieren diverse Akronyme zur Benennung der einzelnen Pulssequenzen, die hier nicht im einzelnen aufgelistet werden sollen. Die benutzten Sequenzen für diese Arbeit werden im Teil „Material und Methoden“ näher erläutert. Die im klinischen Alltag am häufigsten eingesetzten Sequenzen sind die sogenannten Spin-Echo (SE)- und Fast Spin-Echo (FSE) – Sequenzen. Die T1-gewichteten SE-Sequenzen liefern eine gute anatomische Detailauflösung, die T2-gewichteten dagegen einen hohen Kontrast bei pathologischen Prozessen.

1.4. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es zu prüfen, ob die MRT eine geeignete Methode ist, Knorpelschäden und dafür zur Reparatur verwendete autologe Chondrozytentransplantate im postoperativen Verlauf beurteilen zu können.

Vor Transplantation ist es wichtig, folgende Punkte zu erfassen:

- Ausdehnung des Knorpeldefekts
- eventuelle Begleitschäden (z.B. Meniskus- oder Kreuzbandverletzungen)

Nach Transplantation ist die Beurteilung folgender Punkte wichtig:

- Dicke des Transplantats
- Übergang zwischen originärem Knorpel und dem Transplantat (Bonding)
- eventuelle Hypertrophie
- eventuelle Ablösung (Debonding)
- Reifungsprozess des Transplantats

Für die Beurteilung des Reifungsprozesses wurden auch Magnetisierungstransferkontrast-Sequenzen und diffusionsgewichtete Sequenzen benutzt, welche in Routineuntersuchungen normalerweise nicht verwendet werden.

Um die oben genannten speziellen Sequenzen auszuwerten, war es notwendig, ein Computerprogramm zu entwickeln, mit dem es möglich ist, die diffusionsgewichteten Aufnahmen zu verarbeiten.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Die Patienten wurden entweder von der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen oder der orthopädischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen zugewiesen.

Es wurden insgesamt 19 Patienten untersucht. Leider konnten nicht bei jedem Patienten alle vorgesehenen 5 Untersuchungen durchgeführt werden, aufgrund von Termenschwierigkeiten oder Erkrankung der Patienten.

Insgesamt sind 51 Untersuchungen durchgeführt worden. Tabelle 1 zeigt die jeweiligen Termine der einzelnen Patienten.

2.1.1. Untersuchungsintervalle

Die Probanden wurden jeweils einmal vor der autologen Chondrozytentransplantation sowie 6 Wochen, 12 Wochen, 6 Monate und 1 Jahr nach der Transplantation mit der Kernspintomographie untersucht.

2.1.2. Einschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien zählten:

- Traumatischer Knorpelschaden im Kniegelenk
- Autologe Knorpeltransplantation in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen bzw. in der orthopädischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen

2.1.3. Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien zählten:

- ferromagnetische Implantate (Gefahr der Verletzung oder Blutung durch Kräfte im Magnetfeld) (35,42)
- Herzschrittmacher (Gefahr des Funktionsausfalls bzw. Verbrennungen) (58)
- Alter über 50 Jahre
- Mosaikplastiken (bei Defektgrößen $< 3 \text{ cm}^2$) (21)
- Klaustrophobie (51)

Patient Nr.	Alter in Jahren	Geschlecht	MRT vor Tx	MRT 6 Wochen nach Tx	MRT 12 Wochen nach Tx	MRT 6 Monate nach Tx	MRT 12 Monate nach Tx
1	41	m	X	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
2	30	m	X	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
3	35	m	n.u.	X	X	X	X
4	48	m	X	n.u.	X	n.u.	X
5	34	m	X	n.u.	X	X	X
6	20	m	n.u.	X	X	n.u.	X
7	21	m	X	n.u.	X	X	n.u.
8	28	m	n.u.	X	n.u.	n.u.	X
9	35	m	n.u.	X	X	X	X
10	26	w	n.u.	X	X	X	X
11	31	m	n.u.	X	X	X	X
12	35	w	n.u.	X	X	n.u.	n.u.
13	31	m	X	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
14	27	m	X	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
15	17	m	X	X	X	X	X
16	25	m	n.u.	X	X	n.u.	n.u.
17	34	m	n.u.	X	n.u.	n.u.	n.u.
18	23	m	X	X	n.u.	X	n.u.
19	35	m	n.u.	X	n.u.	X	X

Tab. 1: Auflistung der Patienten und der durchgeführten Untersuchungen.

MRT = Magnetresonanztomographie
Tx = autologe Knorpeltransplantation
n.u. = nicht untersucht
X = Untersuchung
m = männlich
w = weiblich

2.2. Grundlagen der MRT

2.2.1. Spinecho-Sequenzen

In der klinischen Routine sind Spinecho-Sequenzen und abgeleitete Turbo-Spinecho-Sequenzen die am meisten verwendeten Bildgebungsmethoden. Das hat vor allem 2 Gründe:

- Sie sind gegenüber den statischen Grundfeldinhomogenitäten und anderen Ungenauigkeiten des MR-Systems relativ unempfindlich.
- Sie ermöglichen durch geeignete Wahl der Aufnahmeparameter TR und TE die Akquisition von T1-gewichteten, T2-gewichteten und protonendichtegewichteten Aufnahmen mit hohem Weichteilkontrast.

Die Abbildung 2 zeigt das grundlegende Impulsdiagramm einer Spinecho-Sequenz.

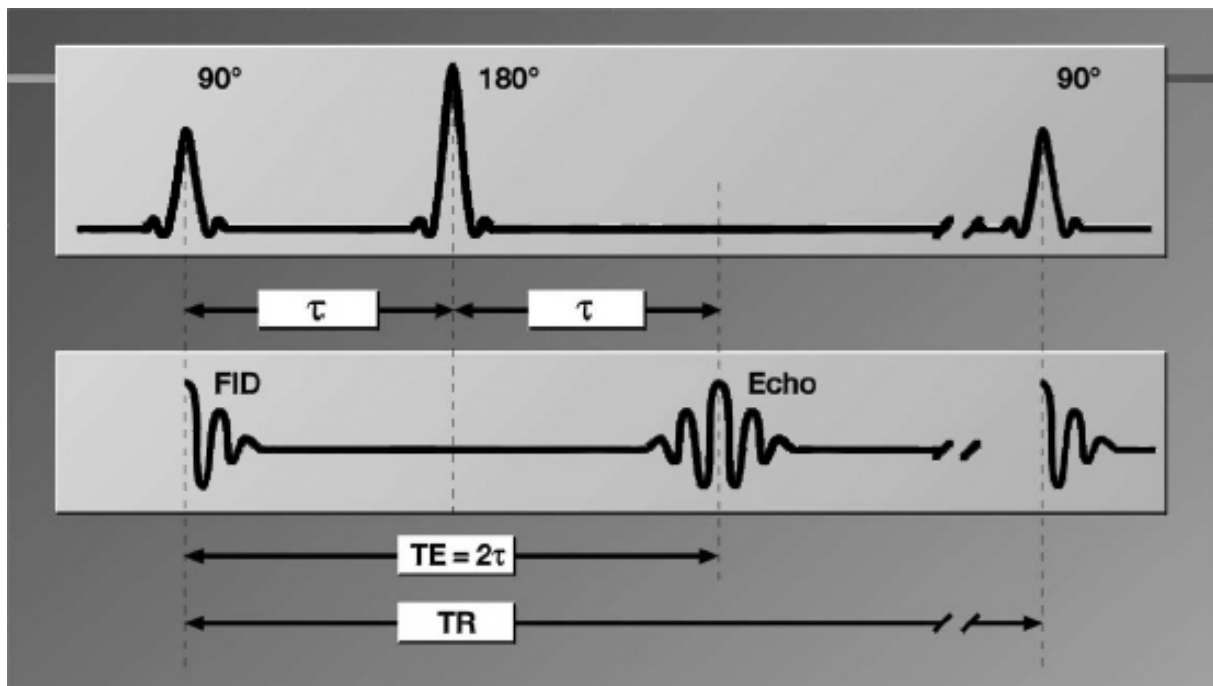


Abb. 2: Impulsdiagramm einer Spinecho-Sequenz mit 90° Anregungspuls, 180° Rephasierimpuls, Echo (Akquisition).

Um die Messzeiten zu verkürzen, wurde die sogenannte Turbo-Spinecho-Sequenz (Turbo-SE) eingeführt. Hierbei sind Kontrast und Bildqualität ähnlich der einer konventionellen Spinecho-Technik. Somit sind vor allem höhere Auflösungen in annehmbarer Messzeit möglich.

Das Besondere dabei ist, dass jedes Echo eines Pulszuges eine andere Phasenkodierung erhält. Innerhalb der Wiederholzeit TR werden so viele Zeilen der Rohdatenmatrix aufgenommen wie der Pulszug Echos enthält. Dies wird auch als sogenannter Turbofaktor bezeichnet (59).

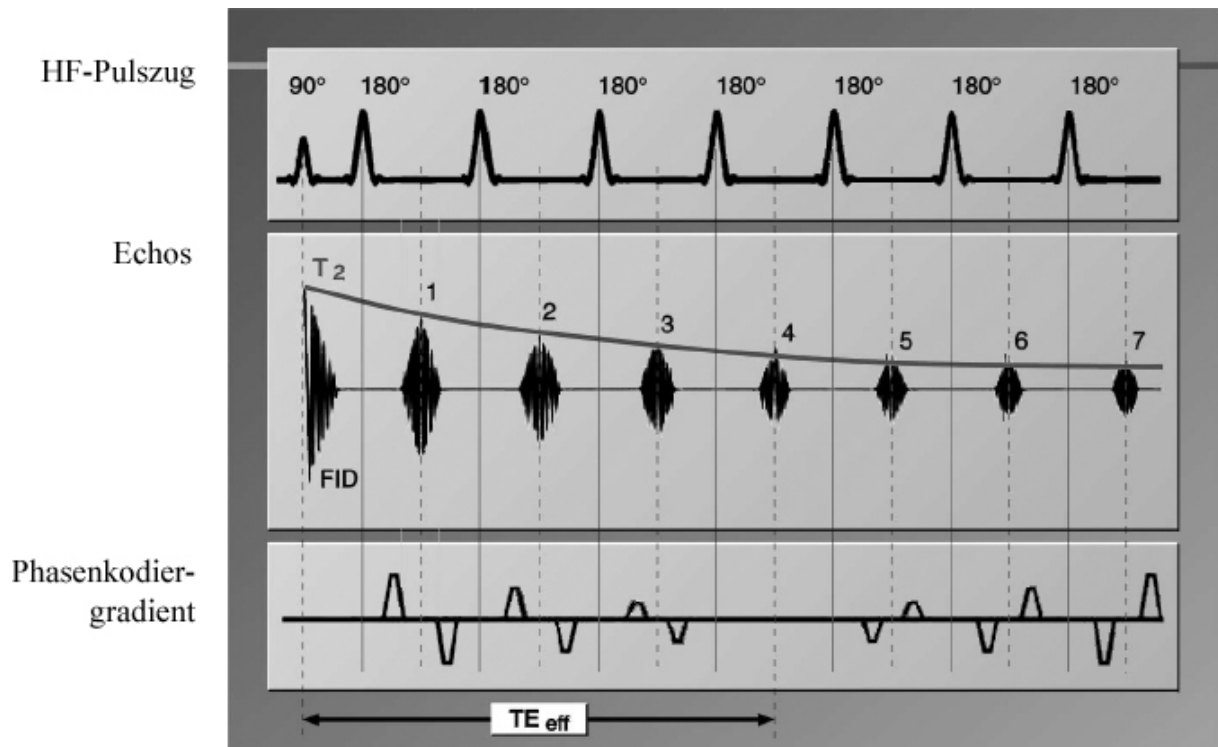


Abb. 3: Impulsdiagramm einer Turbo-Spinecho-Sequenz mit Turbofaktor 7.

2.2.1.1. T1-gewichtete Spinecho-Sequenzen

In einem T1-gewichteten Spinecho-Bild sind die anatomischen Strukturen gut zu erkennen. Hierbei wird eine kurze Echozeit (TE) und eine kurze Repetitionszeit (TR) verwendet. Die kurze TE unterdrückt den T2-Einfluss.

2.2.1.2. T2-gewichtete Spinecho-Sequenzen

Die Sensitivität von T2-gewichteten Bildern gegenüber vielen pathologischen Läsionen ist größer als bei anderen Techniken. In einigen Fällen werden Läsionen sichtbar, die bei T1-gewichteten Sequenzen nicht auszumachen sind. Außerdem ist die Charakterisierung pathologischer Läsionen zuverlässiger, wenn man das Kontrastverhalten von T1- und T2-gewichteten Aufnahmen vergleichen kann.

Bei T2-gewichteten Aufnahmen wird sowohl eine lange Echozeit (TE) als auch eine lange Repetitionszeit (TR) verwendet. Die lange Wiederholzeit unterdrückt den T1-Einfluß. Die SAR-Werte (Spezifische Absorptionsrate) sind meist kleiner als bei T1-gewichteten Sequenzen, und die erlaubte Schichtanzahl ist größer. Jedoch hat ein T1-gewichtetes Bild ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis als ein T2-gewichtetes, bei gleicher Untersuchungszeit.

2.2.1.3. Protonendichtegewichtete Spinecho- Sequenzen

Bei Protonendichte (PD) -gewichteten Bildern sind die anatomischen Strukturen meist gut zu erkennen, obwohl der Kontrast zwischen verschiedenen Gewebearten nicht sehr groß ist. Wegen der guten Auflösung und des guten Signal-zu-Rausch-Verhältnisses kann man PD-gewichtete Bilder als zusätzliches Mittel in der Diagnostik einsetzen. Beispielsweise bei Bildern der Wirbelsäule, bei denen sich die anatomischen Begrenzungen des Spinalkanals und der Bandscheiben klar abheben oder bei orthopädischen Untersuchungen von Bändern und Menisken.

Bei PD-gewichteten Bildern wird eine kurze Echozeit (TE) und eine lange Repetitionszeit (TR) verwendet. Durch eine lange Wiederholzeit wird der T1-Einfluss unterdrückt, durch eine kurze Echozeit der T2-Einfluss.

2.2.2. Gradientenecho-Sequenzen

Die sogenannte Gradientenechotechnik erlaubt kürzere Aufnahmezeiten als konventionelle SE-Techniken. Hierbei wird mit einem Winkel $\alpha < 90^\circ$ angeregt (Kleinwinkelanregung) und 180° Rephasierungspulse fehlen. Schnellbildsequenzen, die auf dem Prinzip der Kleinwinkelanregung beruhen und bei denen das Echosignal ausschließlich durch Gradientenumkehrung generiert wird, werden Gradientenecho (GRE) –Sequenzen genannt.

Gegenüber Spinecho-Sequenzen haben Gradientenecho-Sequenzen einige bedeutende Vorteile:

- kürzere Messdauer
- besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis pro Zeiteinheit
- 3D-Bildgebung in tolerierbarer Messzeit
- kleine SAR-Werte
- T1- und/oder T2*-gewichteter Kontrast

Gradientenecho-Sequenzen sind aber auch empfindlicher gegenüber

- magnetischer Suszeptibilität
- Feldinhomogenitäten

Unter den Gradientenechosequenzen existiert eine „gespoilte“ GRE-Sequenz, welche von A. Haase et al. 1985 unter dem Akronym FLASH (fast low angle shot) vorgestellt wurde (23).

Mit der FLASH-Sequenz kann man einen T1-gewichteten und einen T2*-gewichteten Kontrast einstellen.

Von A. Oppelt et al. wurde 1986 eine „ungespoilte“ GRE-Sequenz unter dem Akronym FISP (fast imaging with steady state precession) eingeführt (44). Im Kontrastcharakter unterscheidet sie sich stark von der FLASH. Hierbei wird die verbleibende Quermagnetisierung vor dem wiederholten α -Puls nicht zerstört, sondern trägt gemeinsam mit der Längsmagnetisierung zum Signal bei. Die Höhe der Längsmagnetisierung hängt von T1 ab, die Amplitude der Quermagnetisierung von T2*. Der Kontrast ist eine Funktion von T1/T2*.

Die Abbildung 4 zeigt das grundlegende Impulsdiagramm einer Gradientenecho-Sequenz.

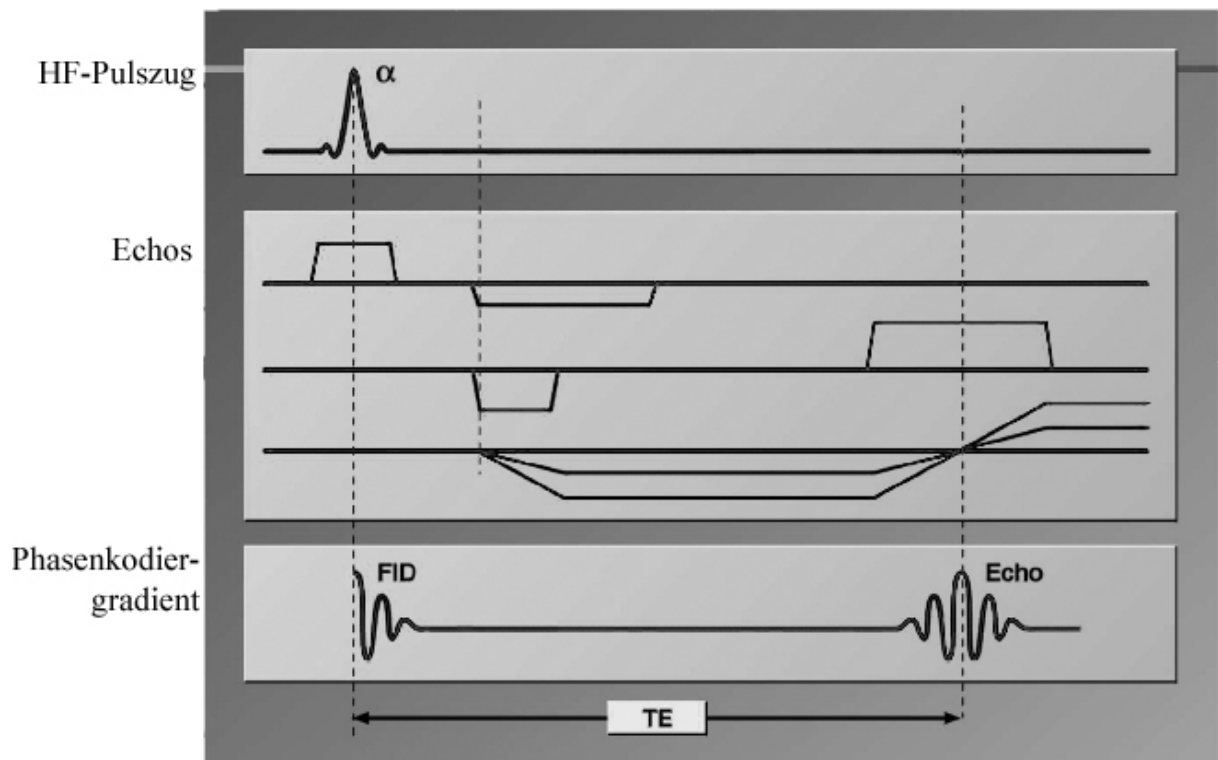


Abb. 4: Impulsdiagramm einer Gradientenecho-Sequenz mit Anregungswinkel α und Echo (Akquisition).

2.2.3. 2D- und 3D-Bildgebung

Man verwendet 3D-Sequenzen, wenn hohe Auflösung in allen 3 Raumrichtungen und dünne zusammenhängende Schichten benötigt werden, z. B. bei orthopädischen Messungen oder in der Angiografie. Bei 2D-Sequenzen wird jeweils eine Schicht angeregt, bei 3D-Sequenzen das gesamte Messvolumen. Bei 3D-Sequenzen gibt es außer der Phasenkodierung in der Bildebene auch Phasenkodierung der Schichtselektionsrichtung. Aus den gewonnenen Daten lassen sich Bilder mit hoher Auflösung in verschiedenen Ebenen rekonstruieren.

2.2.4. Fettunterdrückung

Das MR-Signal setzt sich aus der Summe der Signale von Wasserprotonen und Fettprotonen zusammen. Diese Sensitivität gegenüber Wasser und Fett kann zu vermeidbaren Artefakten führen, beispielsweise zu Artefakten auf Grund von chemischer Verschiebung; sie kann außerdem Bewegungsartefakte vergrößern und den Kontrast verschlechtern. Fettprotonen besitzen eine kurze T1- und eine mittlere T2-Relaxationszeit. Dies führt zu einem starken Fettsignal sowohl bei T1- als auch bei T2-Wichtung. Bei T2-Wichtung beispielsweise können leichtgradige Wassereinlagerungen in Fettgewebe (z.B. Knochenmarksödem) nur sehr schwer abgegrenzt werden, da dieses ein sehr starkes Signal abgibt. Der Kontrast zwischen verschiedenen Geweben kann noch weiter beeinträchtigt werden, wenn in interessierenden Bereichen, in denen die Dichte frei beweglicher Fettprotonen hoch ist, ein paramagnetisches Kontrastmittel verwendet wird. Der Kontrast wird dann schlechter, da die Relaxationszeiten nach Kontrastmittelgabe sich denen von Fett annähern. Die Läsionen, die Kontrastmittel enthalten, haben dann dieselbe Signalintensität wie Fettgewebe. Dadurch kann es gegebenenfalls nicht mehr möglich sein, Tumoren im Bereich der Augenhöhle, des Knochenmarks und der Mamma sichtbar zu machen. Der Fettunterdrückungspuls wird als Vorpuls vor der eigentlichen Pulssequenz geschaltet. Durch den zeitlichen Abstand zwischen den einzelnen HF-Pulsen wird nur die Wasserkomponente in die xy-Ebene gekippt. Deshalb eignet sich die Fettsättigung speziell für Routineuntersuchungen der Gelenke (z.B. Knie).

Alternativ zur Fettsättigung ist es auch möglich, nur die Wasserprotonen anzuregen. Wenn nur die Wasserprotonen angeregt werden, tragen die Fettprotonen nicht zum Signal bei und somit erreicht man eine noch effektivere Methode zur Fettunterdrückung. Das Knochenmarksignal beispielsweise kann damit komplett unterdrückt werden, so dass der Kontrast zwischen Knorpel und Knochen sehr hoch ist.

2.2.5. Magnetisierungstransferkontrast

Der Mechanismus des Magnetisierungstrfers besteht in einer Interaktion zwischen zwei Protonenpools mit unterschiedlichen T₂-Relaxationszeiten: makromolekular gebundene Protonen besitzen eine kurze T₂-Relaxationszeit von unter 100 μ s (makromolekularer Protonenpool), die Protonen an freien Wassermolekülen dagegen eine T₂-Relaxationszeit von über 10 ms (freier Protonenpool) (56). Die Protonen von Makromolekülen weisen ein breites, kaum registrierbares Magnetresonanzsignal mit einer Frequenzbreite von bis zu 50 kHz auf (67). Dagegen ist das Magnetresonanzsignal der freien Protonen kräftig in einem engen Frequenzbereich von 10 bis 100 Hz und entspricht beim klinisch üblichen Protonenimaging dem bildgebenden Resonanzsignal. Durch Hochfrequenzpulse können die makromolekular gebundenen Protonen selektiv abgesättigt werden. Dabei beobachtet man jedoch auch einen Signalverlust der freien Protonen, der sich nicht durch eine direkte Sättigung durch die Hochfrequenzsättigungspulse erklären lässt. Vielmehr führt die Interaktion von Protonen der beiden Pools über Dipol-Dipol-Interaktionen, über Diffusion zwischen oberflächlicher Schicht der makromolekular gebundenen Protonen und dem freien Pool und durch chemischen Austausch zwischen beiden Kompartimenten zu einem Transfer der Magnetisierung von den vorgesättigten makromolekular gebundenen Protonen auf den nicht vorgesättigten Pool der freien Protonen (siehe Abb.5) (33,67).

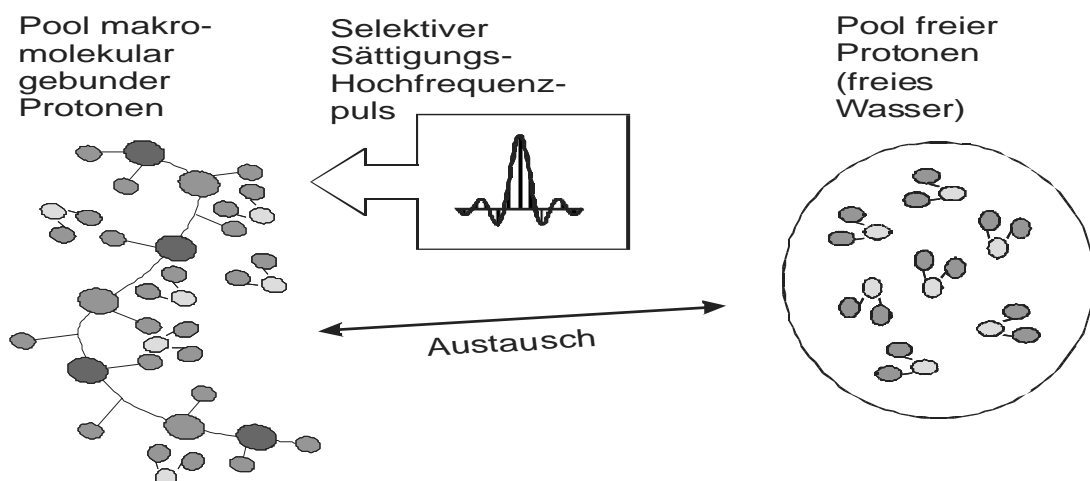


Abb. 5: Prinzip des Magnetisierungstrfers.

Man unterscheidet resonanzfrequenzzentrierte (on-resonance) und resonanzfrequenzferne (off-resonance) Verfahren (Frequenz mindestens 100 Hz unterhalb oder oberhalb der Resonanzfrequenz des freien Wassers) zur Erzeugung des Magnetisierungstransferkontrastes (67):

2.2.5.1. Resonanzzentrierte Verfahren

Hier werden Sättigungspulse verwendet, die aus mehreren Elementen bestehen und auf der Resonanzfrequenz des freien Wassers liegen. Die Einzelelemente haben jeweils eine entgegengesetzte Phasenlage und sind sehr kurz. Aufgrund der sehr kurzen Dauer der Sättigungspulse kann durch die Phasenumkehr die ursprüngliche Längsmagnetisierung der freien Protonen, die eine lange T₂-Relaxationszeit aufweisen, wieder hergestellt werden. Dagegen kommt es bei den makromolekular gebundenen Protonen, die eine sehr kurze T₂-Relaxationszeit aufweisen, nicht zu einer Wiederherstellung der Längsmagnetisierung. Dadurch ist eine Messung des Magnetisierungstransfers möglich (67).

2.2.5.2. Resonanzferne Verfahren

Hier werden die makromolekular gebundenen Protonen durch Hochfrequenzpulse gesättigt, deren Frequenz ober- oder unterhalb der Resonanzfrequenz von freien Protonen (Wasser) liegt (siehe Abb. 6). Dadurch werden ausschließlich die gebundenen Protonen gesättigt, so dass es bei der anschließenden bildgebenden Anregung in Folge des Magnetisierungstransfers zwischen beiden Protonenpools zu einer Abnahme des Resonanzsignals des Pools freier Protonen kommt (67).

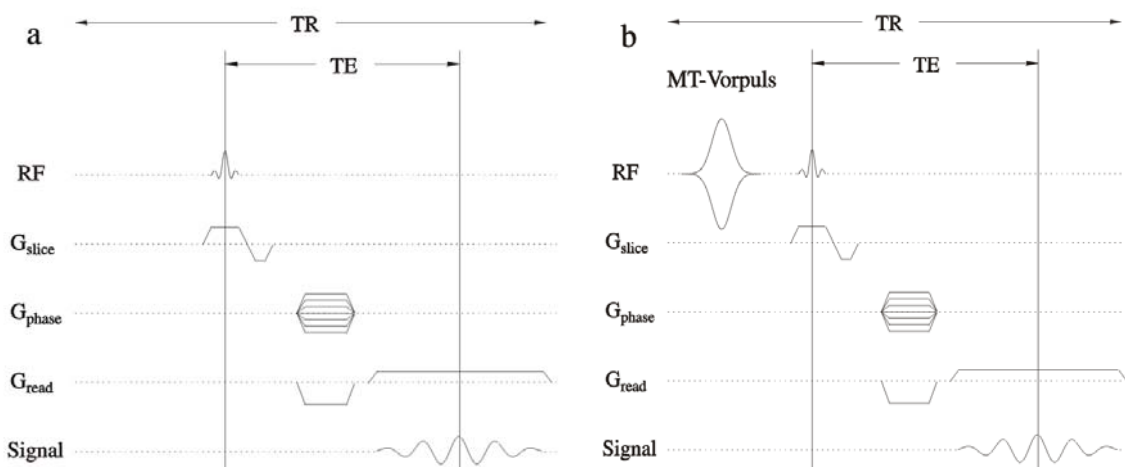


Abb. 6: Schaltbild einer Gradientenechosequenz ohne (a) und mit (b) offresonantem MT-Vorpuls.

2.2.5.3. Quantifizierung des MT-Effekts

Da das Ausmaß der Signalmindering durch Magnetisierungstransfer indirekt eine Information über den makromolekularen Aufbau von Geweben liefert, die sich nicht durch andere Methoden wie Protonendichte-, T1- oder T2-gewichtete Aufnahmen oder chemical shift imaging erzielen lässt, ist es sinnvoll, diese Signalmindering zu quantifizieren. Um nun die Signaländerung durch den Magnetisierungstransfer-Puls erfassen und vergleichen zu können, berechnet man das Verhältnis der Signalintensitäten bzw. der Magnetisierung ohne (SI_0) und mit Applikation des MT-Pulses (SI_{MT}). Dieser Wert wird MT-Quotient genannt und berechnet sich aus:

$$MT - Quotient = \frac{SI_0 - SI_{MT}}{SI_0} \quad (Gl. 2)$$

Dieser Wert kann auch in Prozent angegeben werden und drückt die Ausprägung des MT-Effekts aus (67).

Der MT-Effekt ist keine ausschließlich gewebespezifische Eigenschaft, sondern hängt auch vom Design der Pulssequenz und von der Magnetfeldstärke ab. Bei hohen Magnetfeldstärken ist der MT-Effekt ausgeprägter. Beispielsweise konnte bei 1,5 Tesla (T) ein bis zu 20 % höherer MT-Effekt als bei 0,5 T erzielt werden (67). Gewebe mit einem deutlichen MT-Effekt sind Muskulatur, Hirngewebe und Knorpelgewebe. Praktisch keinen MT-Effekt beobachtet man dagegen in Fettgewebe oder in vielen Flüssigkeiten. PD-gewichtete Sequenzen liefern erfahrungsgemäß den größten MT-Effekt, wobei der Effekt in Gradientenechosequenzen ausgeprägter ist als in Spinecho-Sequenzen. Dabei konnten für Muskulatur und Knorpel MT-Quotienten von über 50 % erzielt werden (66,69).

2.2.6. Diffusionsgewichtete Bildgebung

Die MR-Bildgebung kann gegenüber Bewegung und Fluss sensitiv sein. Zum Beispiel kann Blutfluss entlang des Auslesegradienten zur Auslöschung des Signals führen. Mit stärkeren Feldgradienten wird die MRT auch für die ungerichtete Bewegung der Diffusion empfindlich. Diffusion entsteht durch die thermische Translationsbewegung von Molekülen. Die MRT charakterisiert die Diffusion von Wassermolekülen im Gewebe.

Zur Erzeugung diffusionsgewichteter MR-Bilder wird die Aufnahme­sequenz für die Diffusionsmessung sensitiv gemacht. So können Bewegungen der Moleküle über einen bestimmten Zeitraum gemessen werden. Durch den Einsatz starker Gradientenpulse wird jedes Wassermolekül im System bezüglich seiner Position zum angewandten Gradienten markiert. Das Prinzip des Diffusionskontrastes besteht darin, dass die Diffusion von Wassermolekülen längs eines Feldgradienten das MR-Signal vermindert. Der Signalabfall ist exponentiell und kann in einer vereinfachten Formel nach Le Bihan dargestellt werden (33):

$$\text{Signal} = S_0 \exp(-b D) \quad (\text{Gl. 3})$$

Hierbei ist D der Diffusionskoeffizient des Gewebes und b der Diffusionswichtungsfaktor (b -Wert).

Der Effekt der Diffusion in der MRT kann durch einen einfachen bipolaren gradienten­gepulsten Versuch nach Stejskal-Tanner (62) erklärt werden (Abb. 7).

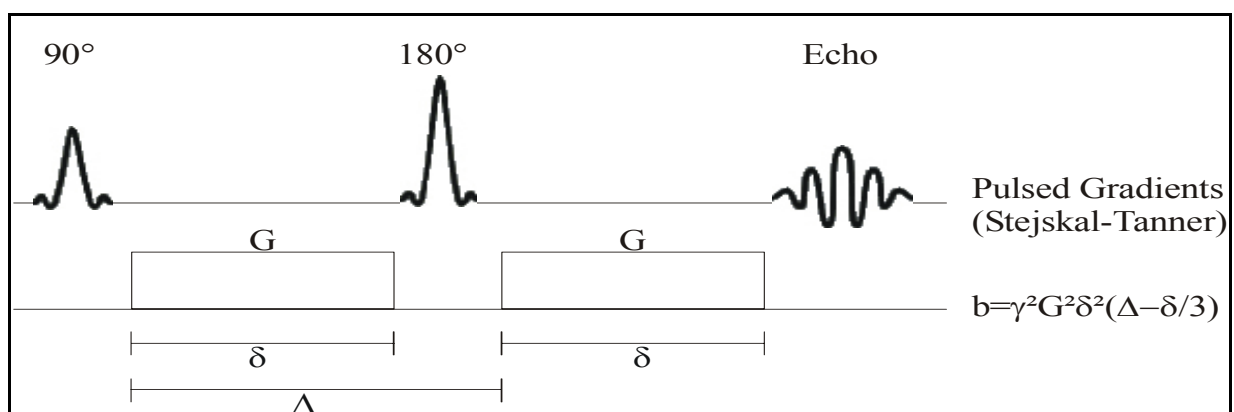


Abb. 7 : Diffusionsgewichtete Spinecho-Sequenz nach Stejskal-Tanner (kurze Gradientenimpulse mit kurzer Dauer δ getrennt von einem Zeitintervall Δ) (62). Der Gradientenbeitrag wird durch den Gradientenfaktor b beschrieben, so dass die Signalabschwächung $\exp(-b D)$ lautet, wobei D der Diffusionskoeffizient ist.

Durch die starken Gradienten werden die Bilder auch empfindlicher gegenüber anderen Bewegungsarten (z.B. Patientenbewegung, Herzzyklus). Durch die schnelle echoplanare (EPI) -Technik ist die diffusionsgewichtete Bildgebung jedoch auch bei der klinischen Untersuchung möglich geworden.

Es existieren verschiedene Bildtypen zur Charakterisierung der Diffusion, wobei hier die ADC-Bildgebung (Apparent Diffusion Coefficient), (Darstellung des scheinbaren Diffusionskoeffizienten), benutzt wurde. Die Signalintensität im diffusionsgewichteten Bild hängt nicht nur von der Diffusionsrate ab, sondern auch von den Relaxationszeiten T2 und T1 und von der Protonendichte. Der relative Beitrag dieser Faktoren hängt von den Sequenzparametern ab (TE, TR, Diffusionszeit, Stärke des Diffusionsgradienten, etc.). Um die Wirkung der Diffusion von den anderen Parametern zu trennen, müssen daher Karten des scheinbaren Diffusionskoeffizienten berechnet werden. In den ADC-Bildern visualisieren die Grauwerte pixelweise die Verteilung der Diffusionskoeffizienten D im untersuchten Areal.

Der ermittelte Diffusionskoeffizient hängt von den Diffusionsprozessen in unterschiedlich strukturierten intrazellulären und interstitiellen Räumen ab. Die ADC-Bilder enthalten weder T1- noch T2-Anteile und eliminieren damit die irreführenden Effekte.

2.2.7. Indirekte Magnetresonanz-Arthrographie

Bei der indirekten Magnetresonanz-Arthrographie (61) wird ein paramagnetisches Kontrastmittel (z.B. Gadolinium (Gd) -DTPA) in einer Konzentration von 1,6 mMol/kg Körpergewicht intravenös appliziert und gelangt durch passive Diffusion und durch Flüssigkeitsverschiebungen entlang eines Druckgradienten in die Synovialflüssigkeit. Eine schwache Proteinbindung des MR-Kontrastmittels ist dabei vorteilhaft. Da den Blutgefäßen in der Synovialmembran eine Basalmembran fehlt, können proteingebundene Kontrastmittelmoleküle relativ leicht aus dem Blutplasma in die Gelenkflüssigkeit übertreten. Der Übertritt in den interstitiellen Raum in anderen Körperregionen wird durch die Basalmembran der Blutgefäße erschwert. Es stellt sich also nach einiger Zeit ein Gleichgewicht zwischen der plasmatischen und intraartikulären Kontrastmittelkonzentration ein.

Folgende Faktoren begünstigen den Kontrastmittelübertritt in das Gelenk: Eine höhere intravenös applizierte Kontrastmitteldosis erhöht die plasmatische Kontrastmittelkonzentration. Durch Bewegung wird der periartikuläre Gefäßdruck erhöht. Durch Umwälzung der Gelenkflüssigkeit wird die perisynoviale Kontrastmittelkonzentration

herabgesetzt und der weitere Kontrastmittelübertritt begünstigt. Passive statt aktiver Bewegung vermeidet dabei die nachteilige intraartikuläre Druckerhöhung. Bei großen Gelenken wie dem Kniegelenk ist die Diffusionsstrecke für das Kontrastmittel groß, so dass diese Maßnahmen für einen effizienten Kontrastmittelübertritt notwendig sind. Gespannte Gelenkergüsse vermindern den Kontrastmittelübertritt dagegen deutlich.

2.3. Ablauf der Untersuchung und Sequenzparameter

Nachdem die Patienten über die Untersuchung aufgeklärt und auf der Patientenliege des Kernspintomographen gelagert waren, wurde zuerst eine Übersicht in mehreren Ebenen aufgenommen, um die nachfolgenden Sequenzen millimetergenau positionieren zu können.

Pixelgröße (in Millimeter)	2,34 x 1,17 mm
Matrixgröße (Pixel)	128 x 256
Field of View (FoV) (in Millimeter)	300 mm
Dicke der Schichten (in Millimeter)	10 mm
Anzahl der Schichten	3
TR (in Millisekunden)	15 ms
TE (in Millisekunden)	6 ms
Flipwinkel (in Grad)	30°
Scanzeit (in Minuten und Sekunden)	10 sec

Tab. 2: Sequenzparameter der Übersichtsaufnahmen.

Als zweites wurde eine Turbo-Spin-Echo-Sequenz verwendet, die sowohl protonendichte- als auch T2-gewichtete Aufnahmen in sagittaler Ausrichtung erzeugte.

Pixelgröße (in Millimeter)	0,73 x 0,51 mm
Matrixgröße (Pixel)	266 x 512
Field of View (FoV) (in Millimeter)	260 mm
Dicke der Schichten (in Millimeter)	3 mm
Anzahl der Schichten	19
TR (in Millisekunden)	3200 ms
TE (in Millisekunden)	15 ms bzw. 105 ms
Flipwinkel (in Grad)	180°
Scanzeit (in Minuten und Sekunden)	4 min 11 sec

Tab. 3: Sequenzparameter der Protonendichte- und T2-gewichteten Doppellecho-TSE-Sequenz.

Als drittes wurde eine Gradientenecho-FLASH-Sequenz (fast low angle shot) mit und ohne Magnetisierungstransfer (MT) -Vorpuls benutzt. Der MT-Puls wurde in diesem Falle mit dem resonanzfernen Verfahren erzeugt.

Pixelgröße (in Millimeter)	0,72 x 0,51 mm
Matrixgröße (Pixel)	270 x 512
Field of View (FoV) (in Millimeter)	260 mm
Anzahl der Schichten	5
Dicke der Schichten (in Millimeter)	3 mm
TR (in Millisekunden)	400 ms
TE (in Millisekunden)	12 ms
Flipwinkel (in Grad)	50°
Off Resonance Gauss-Vorpuls	600° , 1,5 kHz
Scan-Zeit (in Minuten und Sekunden)	2 min 27 sec

Tab. 4: Sequenzparameter FLASH2D-GRE-Sequenz.

Als viertes wurde eine wasserselektive Gradientenecho-FLASH-Sequenz (fast low angel shot) mit und ohne MT-Vorpuls verwendet. Auch in diesem Falle wurde der MT-Puls mit dem resonanzfernen Verfahren erzeugt.

Pixelgröße (in Millimeter)	0,72 x 0,51 mm
Matrixgröße (Pixel)	269 x 512
Field of View (FoV) (in Millimeter)	260 mm
Anzahl der Schichten	5
Dicke der Schichten (in Millimeter)	3 mm
TR (in Millisekunden)	300 ms
TE (in Millisekunden)	10 ms
Flipwinkel (in Grad)	50°
Off Resonance Gauss-Vorpuls	600° , 1,5 kHz
Scan-Zeit (in Minuten und Sekunden)	4 min 4 sec

Tab. 5: Sequenzparameter der wasserselektiven FLASH2D-GRE-Sequenz.

Als fünftes wurde eine diffusionsgewichtete PSIF-Sequenz (zeitlich umgekehrte FISP (fast imaging with steady state precession)) verwendet, welche 4 Auslesevorgänge bei unterschiedlicher Diffusionssensitivität produzierte.

Pixelgröße (in Millimeter)	1,09 x 0,76 mm
Matrixgröße (Pixel)	269 x 512
Field of View (FoV) (in Millimeter)	390 mm
Anzahl der Schichten	1
Dicke der Schichten (in Millimeter)	4 mm
TR (in Millisekunden)	28 ms
Diffusionswichtungsfaktor b	0, 17, 67, 150
Flipwinkel (in Grad)	70°
Scan-Zeit (in Minuten und Sekunden)	3 min 2 sec

Tab. 6: Sequenzparameter der Psif-Diff-Sequenz.

Als sechstes wurde eine T1-gewichtete Spinecho-Sequenz benutzt.

Pixelgröße (in Millimeter)	0,72 x 0,51 mm
Matrixgröße (Pixel)	270 x 512
Field of View (FoV) (in Millimeter)	260 mm
Anzahl der Schichten	5
Dicke der Schichten (in Millimeter)	3 mm
TR (in Millisekunden)	400 ms
TE (in Millisekunden)	12 ms
Flipwinkel (in Grad)	180°
Scan-Zeit (in Minuten und Sekunden)	2 min 27 sec

Tab. 7: Sequenzparameter der T1-gewichteten Spinecho-Sequenz.

Die bisher aufgeführten Sequenzen wurden bei jedem Patienten und bei jeder Untersuchung verwendet. Im Verlauf der Untersuchungen hat sich herausgestellt, dass etwa 6 Monate nach Transplantation GRE-Sequenzen nur noch wenige Artefakte erzeugen. Aus diesem Grund wurde eine fettsupprimierte T1-gewichtete FLASH3D-GRE-Sequenz zusätzlich in das Sequenzprotokoll aufgenommen. Diese wurde dann bei einigen Patienten bei allen 4 Nachuntersuchungen, bei einigen Patienten mit großen Artefakten nur 6 und 12 Monate nach OP verwendet.

Pixelgröße (in Millimeter)	0,7 x 0,35 mm
Matrixgröße (Pixel)	224 x 512
Field of View (FoV) (in Millimeter)	180 mm
Slab Dicke (in Millimeter)	114
Anzahl der Schichten	19
Effektive Dicke der Schichten (in Millimeter)	3 mm
TR (in Millisekunden)	45 ms
TE (in Millisekunden)	11 ms
Flipwinkel (in Grad)	30°
Scan-Zeit (in Minuten und Sekunden)	6 min 25 sec

Tab. 8: Sequenzparameter der fettsupprimierten T1-gewichteten FLASH3D-GRE.

Außerdem wurde bei einigen Patienten in der Untersuchung nach 6 Monaten und nach 12 Monaten eine indirekte Magnetresonanz-Arthrographie durchgeführt. Hierbei wurde den Patienten nach dem Legen einer Venenverweilkanüle, Gd –DTPA (Magnevist[®], Schering) als paramagnetisches, negativ geladenes Kontrastmittel, intravenös verabreicht. Die Dosierung wurde mit 0,16 mMol/kg Körpergewicht berechnet. Danach mussten die Patienten eine etwa 10 minütige Aktivität auf einem Fahrrad (Hometrainer) verüben.

Danach erfolgte die erneute Lagerung im Kernspintomographen und es wurden eine T1-gewichtete Spinecho-Sequenz (TR=400, TE=12, Schichtdicke=3mm) und eine fettsupprimierte T1-gewichtete Spinecho-Sequenz (TR=650, TE=14, Schichtdicke=2mm) verwendet, um die indirekte MR-Arthrographie durchzuführen.

Die Dauer der gesamten Untersuchung mit Aufklärung und Lagerung des Patienten betrug etwa 60 Minuten.

2.4. Magnetresonanztomograph

Der Ganzkörperkernspintomograph Magnetom Vision (Siemens, Erlangen, Deutschland) wird mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla (T) betrieben. Der supraleitende Magnet ist mit flüssigem Helium gekühlt. Die Homogenität der Feldstärke innerhalb der 50 cm im Durchmesser messenden Kugel beträgt 5 ppm mit einer zeitlichen Abweichung, die weniger als 0,1 ppm pro Stunde beträgt. Die Auflösung des HF-Systems beträgt 12 bit (2x) und die des Datenaufnahmesystems 16 bit (2x). Die maximale Feldstärke des Gradientensystems liegt bei 25 mT/m \pm 2% mit einer minimalen Schaltzeit von 25 μ s pro mT/m. Die Steuerung der Gradienten und der Hochfrequenzanlage übernimmt ein SUN SPARC (32 bit-Rechner, multiprozessorfähig) mit einem Speicher von 64 MB. Für die Bildrekonstruktion ist ein Siemens-Rechner (Parallel processing, 8 RISC-Prozessoren, 64 bit, superscalar, 288 MB Speicher) zuständig. Als Systemsoftware war Numaris 3 installiert.

2.5. Spule

Für die Untersuchung am Knie wurde eine zirkular polarisierte Hochfrequenzspule (CP Extremity Coil) von Siemens verwendet, die sowohl die HF-Einstrahlung als auch den Empfang der Signale übernimmt.

2.6. Bilddokumentation

Es wurden für jeden Patienten und für jede Untersuchung Laserfilm-Aufnahmen mit einem Laserimager (Laser Imager Typ P831, 3M Deutschland GmbH, Neussen) angefertigt, auf denen jeweils Bilder von allen verwendeten Sequenzen in der besten Schicht für das Transplantat abgebildet wurden.

Für eine weitere Auswertung am Computer wurden die Bilder permanent auf laseroptischen Platten (LaserMemory[®], DC-17GWO, Pioneer electronic Corporation) und auf CD-Recordable Discs (CD-R80, Tevion) gespeichert.

2.7. Auswertung

Die Auswertung der Filmfolien erfolgte qualitativ, indem das Signalverhalten und die Beurteilbarkeit der Morphologie des Transplantats in den verschiedenen Sequenzen erfasst wurden. Die Quantifizierung der Sequenzen mit Magnetisierungstransfer-Effekt und der diffusionsgewichteten Sequenz erfolgte am Computer. Ebenso wurde die Größe der Artefaktbildungen in den GRE-Sequenzen mit einem Computerprogramm erfasst.

2.7.1. Signalverhalten im T1- und T2-gewichteten Bild

Das Signal des Transplantats wurde in allen Untersuchungen mit dem des originären Knorpels verglichen. War das Signal isointens zum normalen Knorpel, wurde das Transplantat mit 1 bewertet. War das Signal hyperintens, wurde eine 2 vergeben und war das Signal hypointens, wurde eine 0 vergeben. Zu jedem der 4 Untersuchungszeitpunkte nach Transplantation wurde ein Mittelwert der vergebenen Punkte von allen Patienten berechnet und in ein Diagramm über die Zeit von 12 Monaten eingetragen. Die einzelnen Abweichungen wurden als Fehlerbalken, welche die Standardabweichungen nach oben und nach unten repräsentieren, ebenfalls in das Diagramm eingetragen.

2.7.2. Transplantatdicke

War das Transplantat gleich dick wie der angrenzende originäre Knorpel, wurde es als komplett beurteilt. War das Niveau höher wie das des angrenzenden Knorpels, wurde eine Hypertrophie festgelegt. Ebenso wurde untersucht, in welchen Sequenzen und nach welcher Zeit eine eventuelle Hypertrophie erkannt werden konnte.

2.7.3. Indirekte Magnetresonanarthrographie

Bei der indirekten Magnetresonanarthrographie wurde die Morphologie des Transplantats ebenfalls auf Hypertrophie oder eventuelle Ablösung beurteilt. Des weiteren wurde überprüft, ob sich subchondral Kontrastmittel anreichert, was auf eine noch nicht ganz abgeschlossene Transplantateinwachsung hindeuten könnte.

2.7.4. Artefakte

Die T1-gewichtete und wasserelektive FLASH2D und die FLASH3D Gradientenecho-Sequenzen wurden auf Auslöschungsartefakte und deren Größe untersucht. Dafür wurden mit der Medical Imaging Software Osiris[®] in der Version 4.07 die Durchmesser einzelner Artefakte in den jeweils gleichen Schichten der 4 Untersuchungen nach OP mit dem Distanz-Tool ausgemessen und verglichen (siehe Abb. 8). Unter einer Mittelwertbildung der Durchmesser bei allen Patienten wurde dieser in ein Diagramm über die Zeit von 12 Monaten eingetragen.

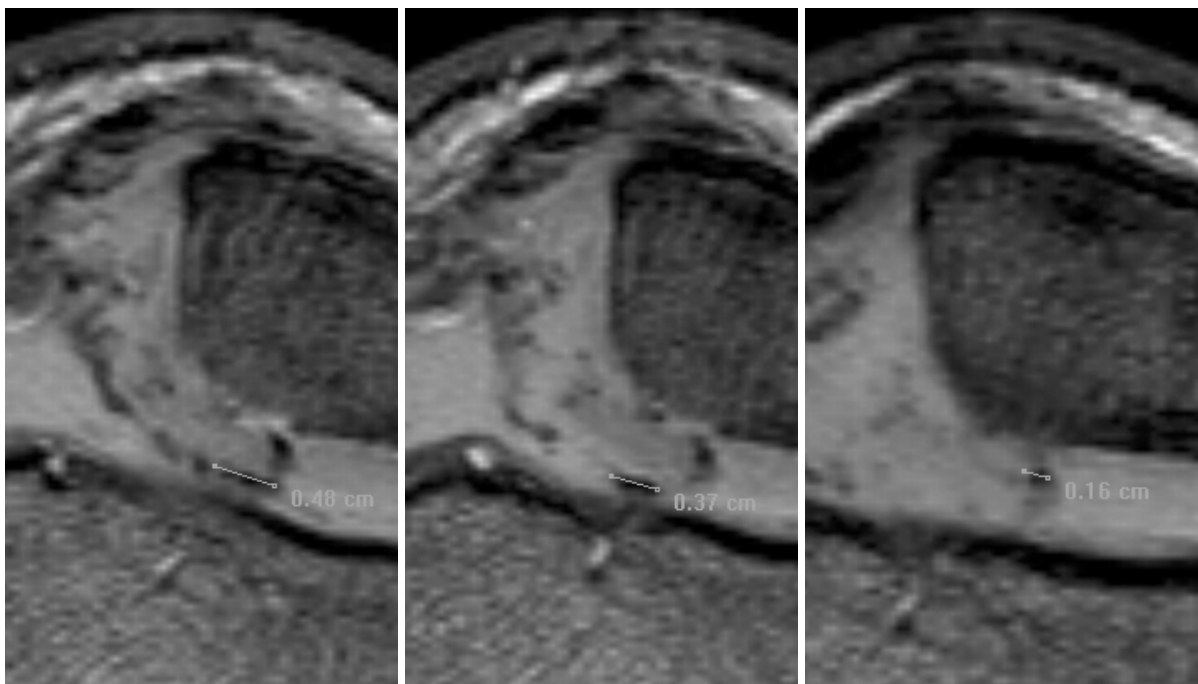


Abb. 8: Gemessene Durchmesser von Artefakten mit dem Distanz-Tool in Osiris[®] in einer T1-gewichteten FLASH2D-GRE-Sequenz. 6 Wochen nach (**links**), 12 Wochen nach (**Mitte**) und 12 Monate nach (**rechts**) Transplantation.

Außerdem wurde untersucht, ob sogenannte Trunkationsartefakte (Gibbs Artefakte) auftreten, welche die Beurteilung des Knorpels beeinflussen können.

2.7.5. Magnetisierungstransfer-Effekt

Wie vorne beschrieben kann der MT-Effekt quantifiziert werden. Die FLASH2D-Sequenz und die wasserselektive FLASH2D-Sequenz wurden jeweils gleich ausgewertet. Hierzu wurden unter Verwendung der Medical Imaging Software Osiris[®] in der Version 4.07 sogenannte polygone ROIs (region of interest) im Transplantatgebiet und im normalen Knorpel gesetzt (siehe Abb. 9). Diese gaben die Mittelung der Signalintensitäten in den Geweben aus. Dies wurde sowohl bei den Sequenzen mit MT-Präparation und bei denen ohne MT-Präparation bei allen Untersuchungsterminen wiederholt. Die einzelnen Werte wurden in eine Tabelle eingetragen und der relative MT-Effekt aus den Mittelwerten über die Gleichung 2 berechnet. Die sich ergebenden Werte wurden als Diagramm über die Zeit von 12 Monaten, und zwar jeweils getrennt für das Transplantat und den normalen Knorpel, aufgetragen. Zusätzlich wurden Bereiche, welche die Standardabweichung nach oben und nach unten repräsentieren, für jeden einzelnen Untersuchungszeitpunkt jeweils für alle Patienten berechnet und eingetragen.

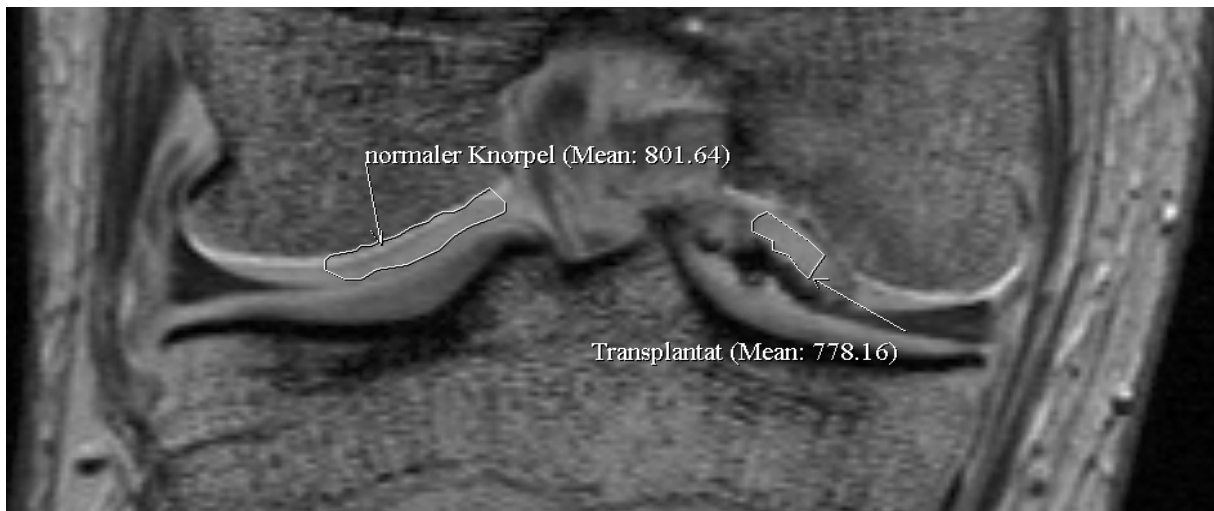


Abb. 9: Polygone ROIs im Transplantat und im Knorpel bei Osiris[®] mit Ausgabe der Mittelwerte, bei einer T1-gewichteten FLASH-GRE-Sequenz mit MT-Präparationspuls.

2.7.6. Diffusionskoeffizienten

Um die diffusionsgewichteten Sequenzen auswerten zu können, wurde von mir ein Computerprogramm entwickelt, da das MRT-Gerät von Siemens keine Möglichkeit dafür in seiner Software geboten hatte. Das Programm wurde in Matlab[®] erstellt, einer Programmiersprache von „The MathWorks Inc.“, die, basierend auf einer hochentwickelten Matrix-Software, Berechnungen von linearen Gleichungen und Darstellung von Daten in komplexen Diagrammen erlaubt.

Das Programm selbst besteht aus mehreren Unterprogrammen, wie „Öffnen und Speichern der Daten“, „Anpassen der Helligkeit und des Kontrastes“ und „Berechnen der Diffusion“, wobei in dieser Arbeit nur auf das Unterprogramm „Berechnen der Diffusion“ im Anhang (Kapitel 6.1.) eingegangen werden soll.

In den berechneten ADC (apparent diffusion coefficient) –Bildern wurden unter Verwendung der Medical Imaging Software Osiris[®] in der Version 4.07 Regions of Interest (ROIs) im Transplantatgebiet und im normalen Knorpel gesetzt (siehe Abb. 10). Die sich hieraus ergebenden Mittelwerte der Diffusionskoeffizienten von Transplantat und von normalem Knorpel wurden nach Normierung ($(\text{Signal}_{\text{Knorpel}} - \text{Signal}_{\text{Tx}}) / (\text{Signal}_{\text{Knorpel}} + \text{Signal}_{\text{Tx}})$) bei jedem Patienten in allen Untersuchungen nach Transplantation verglichen.

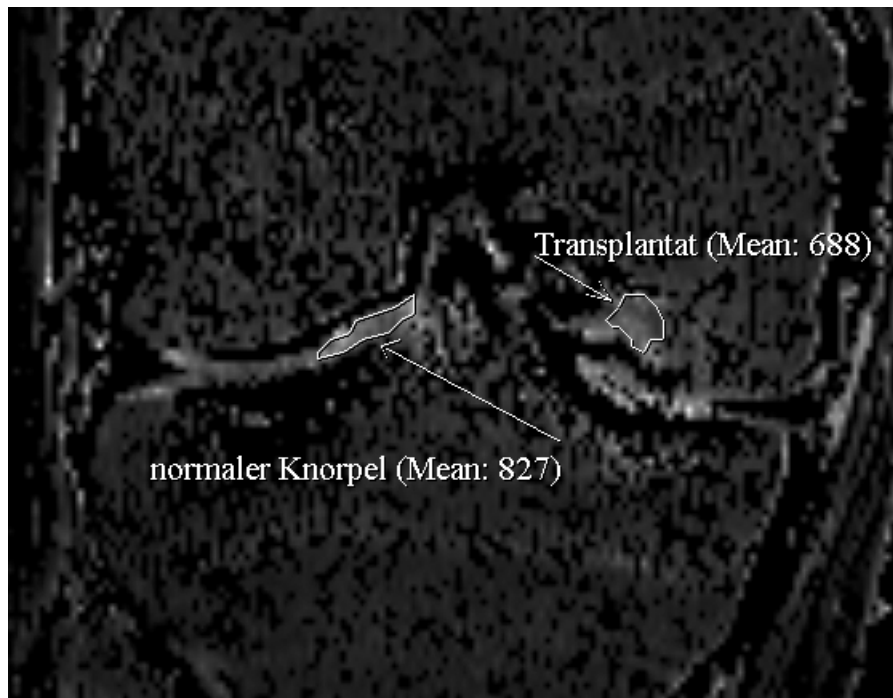


Abb. 10: Gesetzte polygone ROIs im Transplantat und im Knorpel bei Osiris[®] mit Ausgabe der Mittelwerte, bei einem berechneten ADC-Bild.

3. Ergebnisse

Bei allen 19 Patienten konnte sowohl der Knorpeldefekt, als auch später das Chondrozytentransplantat sicher identifiziert werden. Tabelle 9 zeigt die Gesamtanzahl an Untersuchungen der jeweiligen Sequenzen, wobei ein sicher identifiziertes Transplantat als positiv (pos) und ein nicht erkanntes Transplantat als negativ (neg) beurteilt wurde. Bei 15 Patienten gab es einen komplikationslosen Verlauf. Es traten keine Schmerzen oder andere Probleme wie Blockierungen im Kniegelenk auf. Bei 3 Patienten konnte eine Hypertrophie des Transplantats festgestellt werden (siehe Abb. 11). Bei einem Patienten konnte die Hypertrophie 12 Wochen nach OP sowohl in der PD- und T2-gewichteten Sequenz als auch in der FLASH2D und in der wasserselektiven FLASH2D, nicht aber in der T1-gewichteten SE-Sequenz, nachgewiesen werden. Ab 6 Monate nach OP war die Hypertrophie dann auch im T1-gewichteten Bild zu sehen. Beim zweiten Patienten konnte die Hypertrophie des Transplantats nach 12 Wochen nur mit der FLASH2D- und mit der wasserselektiven FLASH2D-GRE-Sequenz nachgewiesen werden. 6 und 12 Monate nach OP konnte die Hypertrophie in allen Sequenztypen nachgewiesen werden. Beim dritten Patienten konnte die Hypertrophie des Transplantats ab 12 Wochen nach OP nur mit der FLASH2D-, der wasserselektiven FLASH2D-GRE- und der FLASH3D-GRE-Sequenz nachgewiesen werden. Einer der Patienten musste deshalb revidiert werden, indem der überstehende Knorpel entfernt wurde. Er hatte zuvor beim Gehen Blockierungen im Kniegelenk verspürt. Ein weiterer Patient erlitt eine Ablösung (Debonding) des Transplantats (siehe Abb. 12), welche 6 Wochen nach OP in der PD-, T2 und T1-gewichteten Sequenz, wie auch in den FLASH2D- und wasserselektiven FLASH2D-GRE-Sequenzen nachgewiesen werden konnte.

	PD-TSE	T2-TSE	T1-TSE	FLASH2D-GRE	wasser-selektive-GRE	PSIF-Diff	FLASH3D-GRE	indirekte MR-Arthrographie
gesamt	37	37	37	37	37	33	17	7
pos	28	36	23	36	36	23	17	7
neg	9	1	14	1	1	10	0	0

Tab. 9: Gesamtanzahl der jeweiligen Untersuchungen pro Sequenztyp mit Anzahl der sicheren Identifizierung des Transplantats (**pos**) und Anzahl der nicht erkannten Transplantate (**neg**).

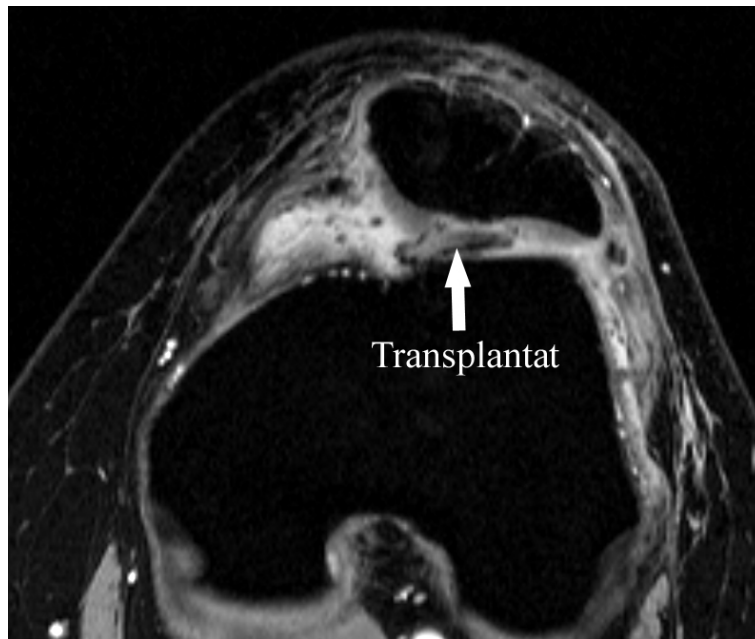


Abb. 11: Hypertrophie des Transplantats (bei femoropatellarem Defekt) in einer wasserselektiven GRE-Sequenz.

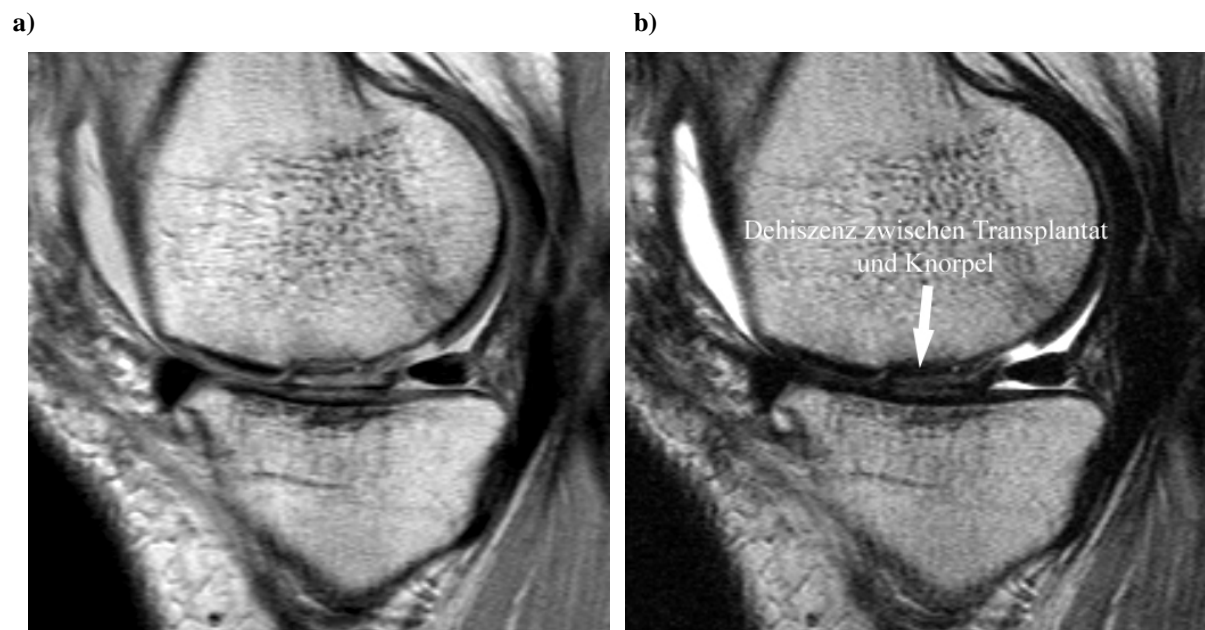


Abb. 12: Dehiszenz zwischen Transplantat und originärem Knorpel (bei kondylärem Defekt), deutlicher in der T2-Wichtung (b) als in der PD-Wichtung (a).

3.1. Protonendichte- und T2-gewichtete Turbospin-Echo-Sequenz

Die Protonendichtegewichtete und die T2-gewichtete Turbo-Spinecho-Sequenz zeigen eine erhöhte Signalintensität im jungen autologen Chondrozytentransplantat im Vergleich zum normalen Knorpel kurz nach (6-12 Wochen) der Transplantation. Diese Hyperintensität nimmt im Laufe eines Jahres ab und gleicht sich weitestgehend der Signalintensität des benachbarten originären Knorpels an (siehe Abb. 14). Die Entwicklung der Signalindices der T2-Aufnahme zeigt Abbildung 13. Die laminären Signalintensitäten des Chondrozytentransplantats gleichen sich ebenfalls dem benachbarten originären Knorpel im Verlaufe eines Jahres an. Die breite Signalminderung entlang der Knorpel-Knochen-Grenze ist postoperativ zwar unterbrochen, bildet sich aber im Verlauf von 12 Monaten wieder aus (siehe Abb. 14). In den T2-gewichteten Aufnahmen lässt sich sehr gut eventuell vorhandene Synovialflüssigkeit im Bereich des Transplantats erkennen (siehe Abb. 14a rechts).

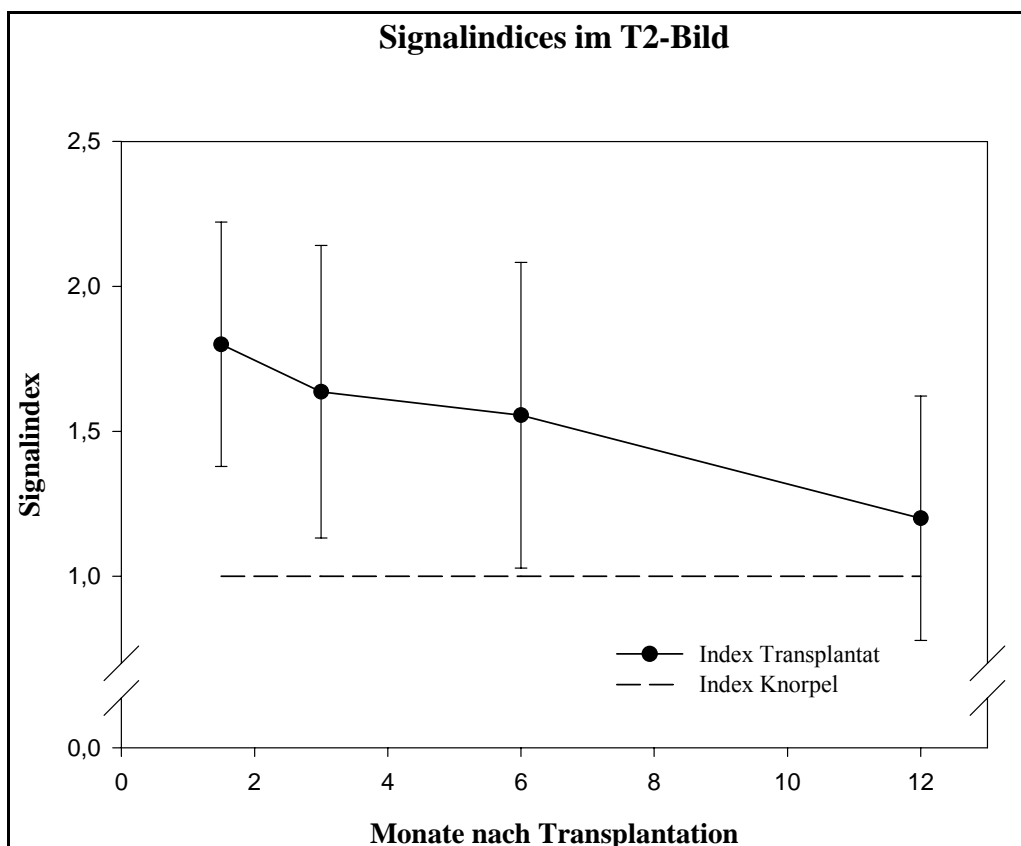


Abb. 13: Abnahme des Signalindex des Transplantats und Annäherung an den Signalindex des normalen Knorpels innerhalb von 12 Monaten in einer T2-gewichteten TSE-Sequenz.

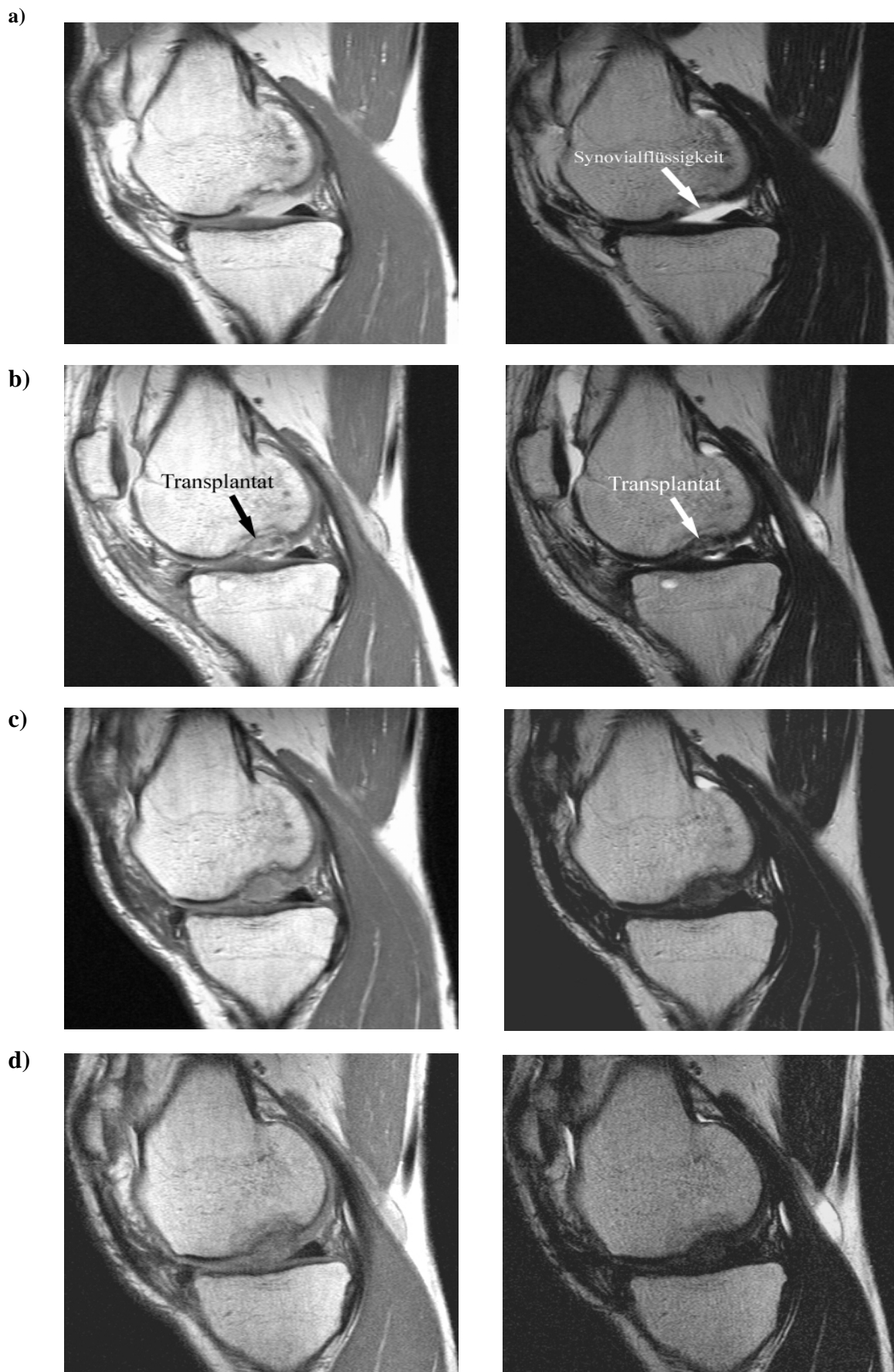


Abb. 14: Signalverhalten des Transplantats (bei kondylärem Defekt) in TSE-Sequenzen (links PD-gewichtet, rechts T2-gewichtet), im Verlauf, vor (a), 12 Wochen (b), 6 Monate (c) und 12 Monate (d) nach Transplantation.

3.2. T1-gewichtete Spinecho-Sequenz

In der T1-gewichteten Spinecho-Sequenz stellen sich der originäre Knorpel und auch das Chondrozytentransplantat relativ dunkel dar. Man kann das Transplantat oft nur sehr schwer identifizieren, da der Kontrast zur Gelenkflüssigkeit und auch zum originären Knorpel sehr gering ausfällt. Die Signalalterationen im Bereich des Transplantats fallen in T1-gewichteten Spinecho-Sequenzen sehr gering aus, gelegentlich konnten jedoch hyperintense Signalveränderungen, die am ehesten Blutauflagerungen entsprachen, bemerkt werden (siehe Abb. 15b).

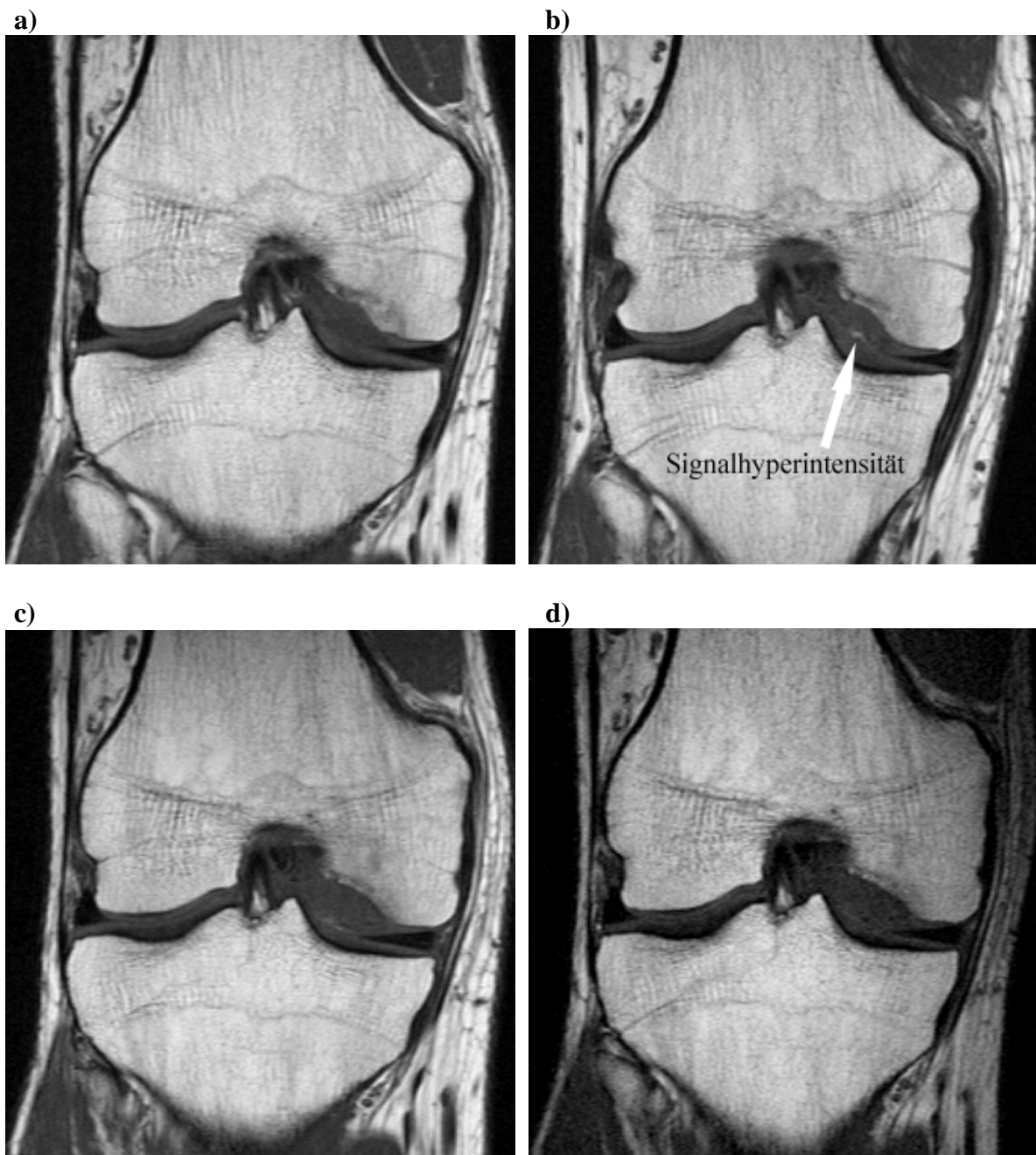


Abb. 15: T1-gewichtete SE-Sequenz (bei kondylärem Defekt), im Verlauf vor (a), 12 Wochen nach (b), 6 Monate nach (c) und 12 Monate (d) nach Transplantation.

Die Signalintensitäten des Transplantats und des Knorpels waren größtenteils über alle Untersuchungszeitpunkte isointens, was meist die Beurteilung des Transplantats auf Hypertrophie oder Ablösung desselben nicht möglich machte. Die Entwicklung der Signalindices der T1-gewichteten Aufnahme zeigt Abbildung 16.

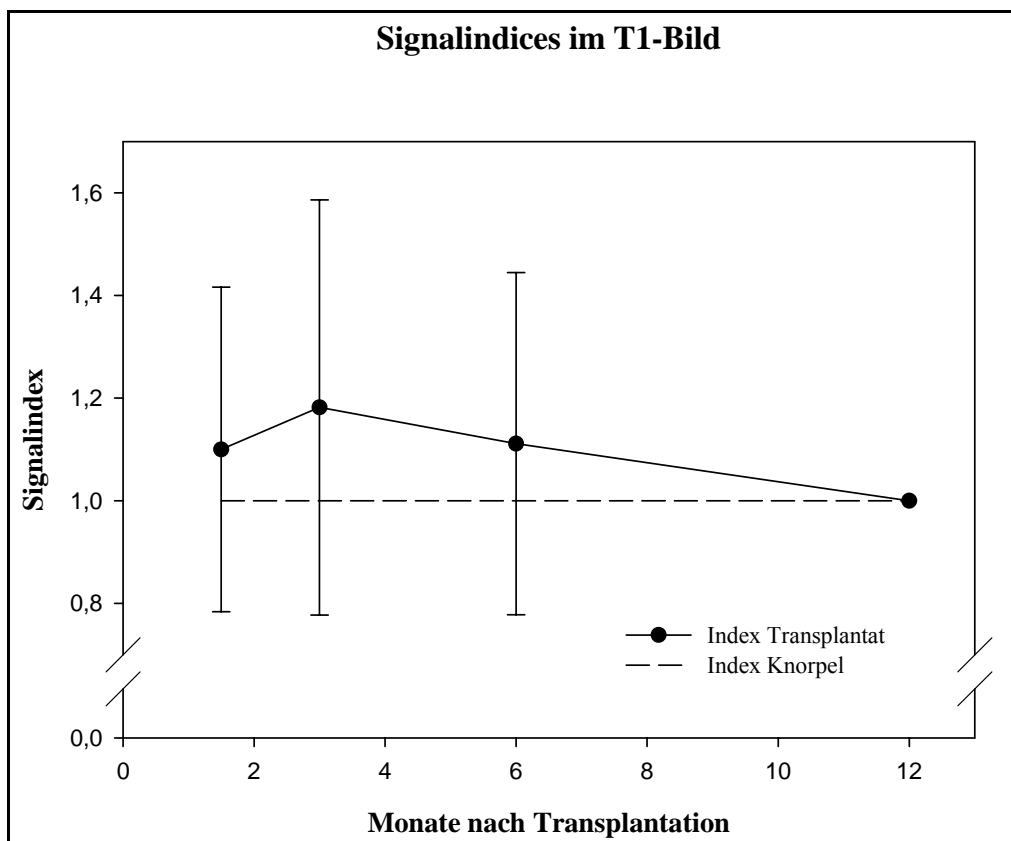


Abb. 16: Der Signalindex des Transplantats über 12 Monate in einer T1-gewichteten Spinecho-Sequenz.

3.3. Gradientenecho-FLASH2D mit und ohne Magnetisierungs-transfer (MT) –Vorpuls

In der FLASH2D-GRE-Sequenz kann das Transplantat relativ gut abgegrenzt werden. Von 37 Untersuchungen konnte das Transplantat bei 36 sicher identifiziert werden. Knorpel und Muskulatur stellen sich in der Sequenz mit MT-Vorpuls etwas dunkler dar als in der ohne MT-Vorpuls. Führt man nun eine digitale Subtraktion der beiden Bilder durch, erreicht man einen sehr hohen Kontrast zwischen Knorpel und der Gelenkflüssigkeit bzw. dem Fettanteil des Knochenmarks (siehe Abb.18b rechts). Die GRE-Sequenz ist jedoch sehr anfällig gegenüber Suszeptibilitätsartefakten (siehe Abb. 18b Mitte), welche aber im Verlaufe von 12 Monaten deutlich abnehmen. Abbildung 17 zeigt die durchschnittliche Größe der Artefakte in cm und deren Abnahme innerhalb von 12 Monaten. Durch die Suszeptibilitätsartefakte ist die Identifizierung des Transplantats allerdings oft erleichtert.

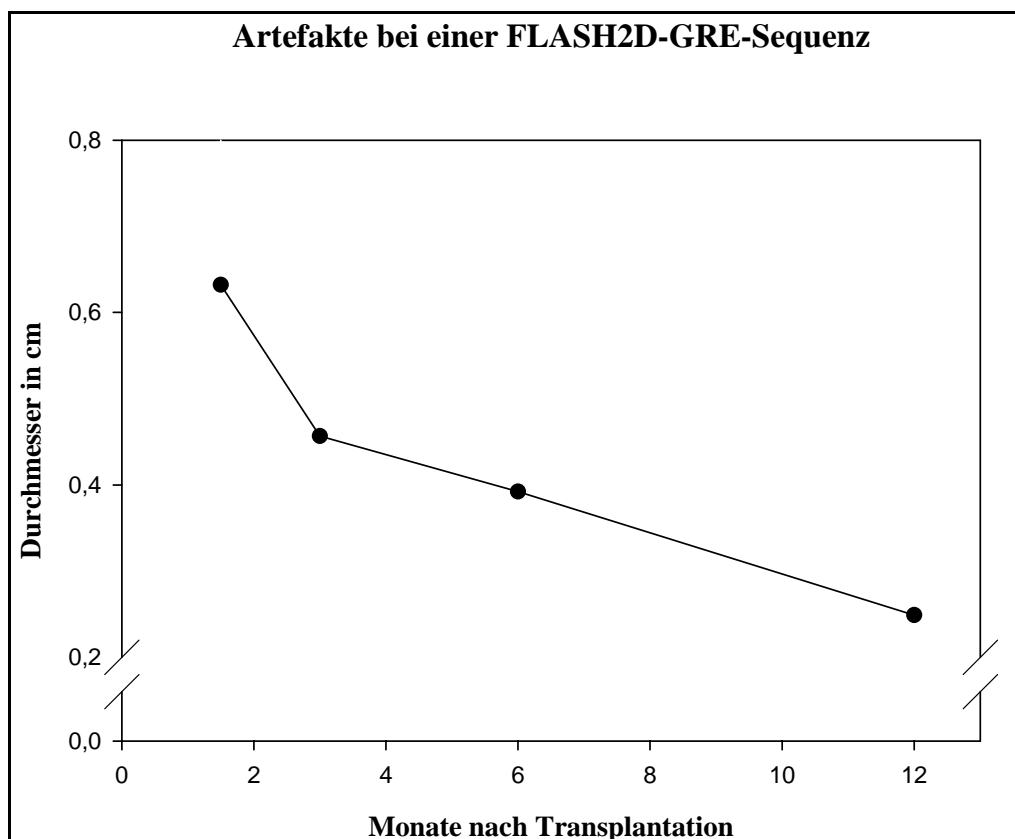


Abb. 17: Abnehmende durchschnittliche Artefaktgröße (in cm) in der Umgebung des Transplantats in 12 Monaten bei einer FLASH2D-GRE-Sequenz.

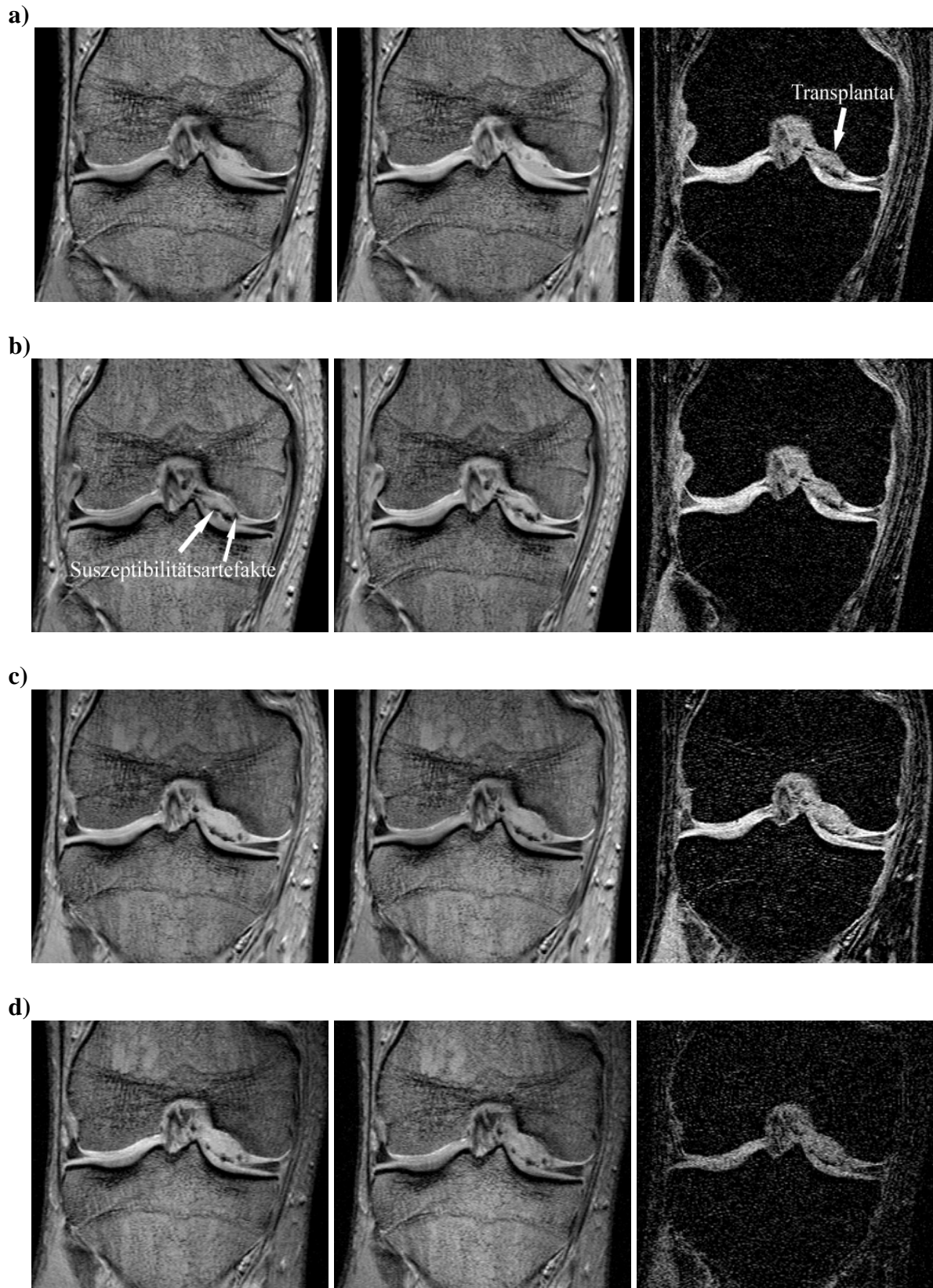


Abb. 18: GRE-FLASH2D-Sequenzen (bei kondylärem Defekt), ohne MT-Vorpuls (**links**), mit MT-Vorpuls (**Mitte**) und digitalem Subtraktionsbild (**rechts**). Im Verlauf, vor (**a**), 12 Wochen nach (**b**), 6 Monate nach (**c**) und 12 Monate (**d**) nach Transplantation.

3.4. Wasserelektive Gradientencho-FLASH2D mit und ohne Magnetisierungstransfer (MT) -Vorpuls

In der wasserelektiven FLASH2D-GRE-Sequenz lässt sich das Fettsignal von Knochenmark und umgebendem Fettgewebe sehr wirkungsvoll unterdrücken. Dies hat zur Folge, dass ein sehr hoher Kontrast zwischen Knochen und Knorpel erreicht wird (siehe Abb. 20). Da Knorpel einen MT-Effekt aufweist, stellt er sich in der Sequenz ohne MT-Vorpuls (Abb. 20 links) mit einer etwas höheren Signalintensität als bei der Sequenz mit MT-Vorpuls (Abb. 20 mitte) dar. Nach digitaler Subtraktion der Aufnahme ohne MT-Vorpuls und derjenigen mit MT-Vorpuls, erreicht man einen hohen Kontrast zwischen Knorpel und Gelenkflüssigkeit, da Wasser keinen MT-Effekt aufweist (siehe Abb. 20 rechts). Im Verlauf von 12 Monaten kann hier z.B. eine Zunahme der Transplantatdicke nachgewiesen werden (siehe Abb. 20c rechts). Auch diese Sequenz erzeugt oft sogenannte Suszeptibilitätsartefakte (siehe Abb. 20c links). Abbildung 19 zeigt die durchschnittliche Größe der Artefakte in cm und deren Abnahme innerhalb von 12 Monaten.

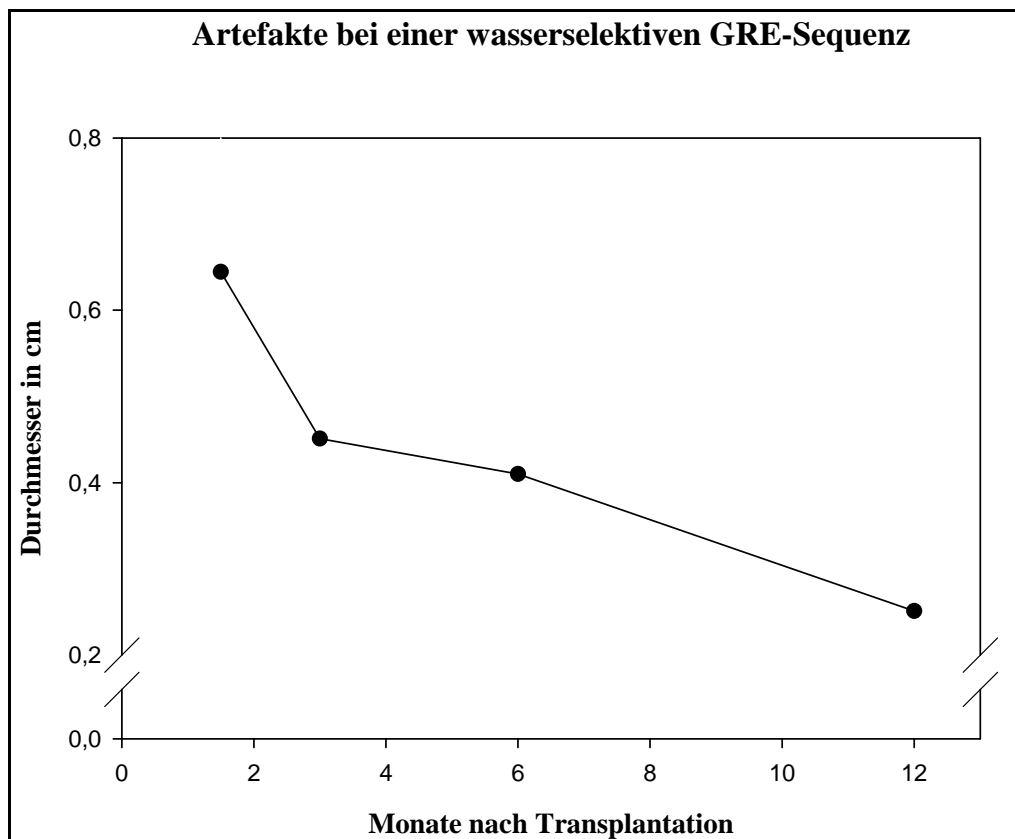
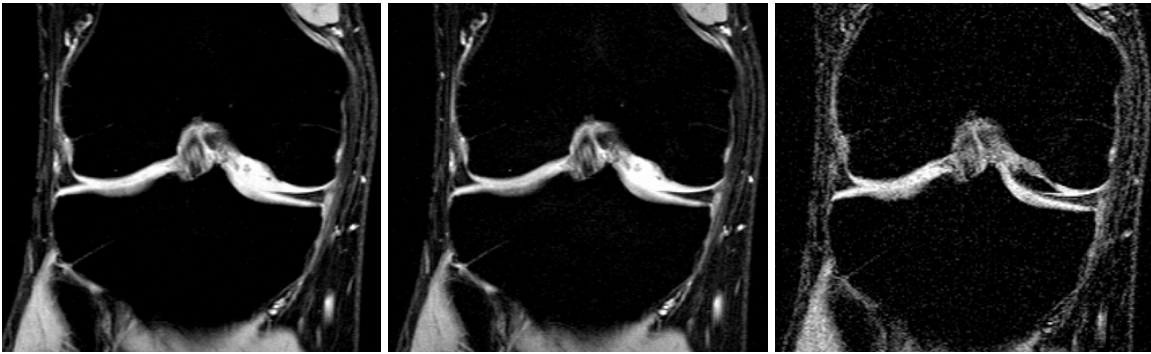


Abb. 19: Abnehmende durchschnittliche Artefaktgröße (in cm) in der Umgebung des Transplantats in 12 Monaten bei einer wasserelektiven FLASH2D-GRE-Sequenz.

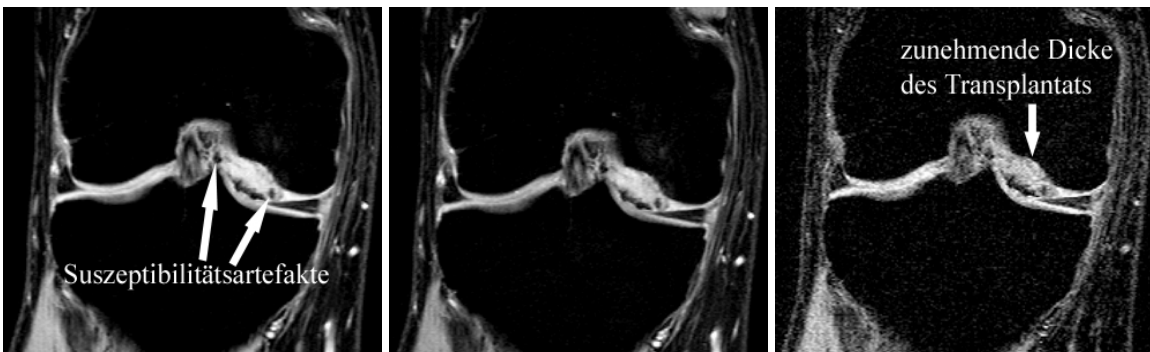
a)



b)



c)



d)



Abb. 20: Wasserelektive GRE-FLASH2D-Sequenzen (bei kondylärem Defekt), ohne MT-Vorpuls (**links**), mit MT-Vorpuls (**Mitte**) und digitalem Subtraktionsbild (**rechts**). Im Verlauf, vor (**a**), 12 Wochen nach (**b**), 6 Monate nach (**c**) und 12 Monate (**d**) nach Transplantation.

3.5. Diffusionsgewichtete PSIF-Sequenz

Bei der diffusionsgewichteten PSIF-Sequenz, welche eine hohe räumliche Auflösung bietet, stellt sich Knorpel etwas heller dar als Fett und Muskulatur (siehe Abb. 21). Der Kontrastunterschied ist jedoch nicht sehr groß und die Identifizierung und die Beurteilung des Chondrozytentransplantats erweist sich als schwierig. Einen besseren Kontrast zwischen Knorpel und umgebendem Gewebe erhält man, wenn man von den diffusionsgewichteten Aufnahmen sogenannte ADC (apparent diffusion coefficient) -Bilder erstellt (siehe Abb. 22 und 23).

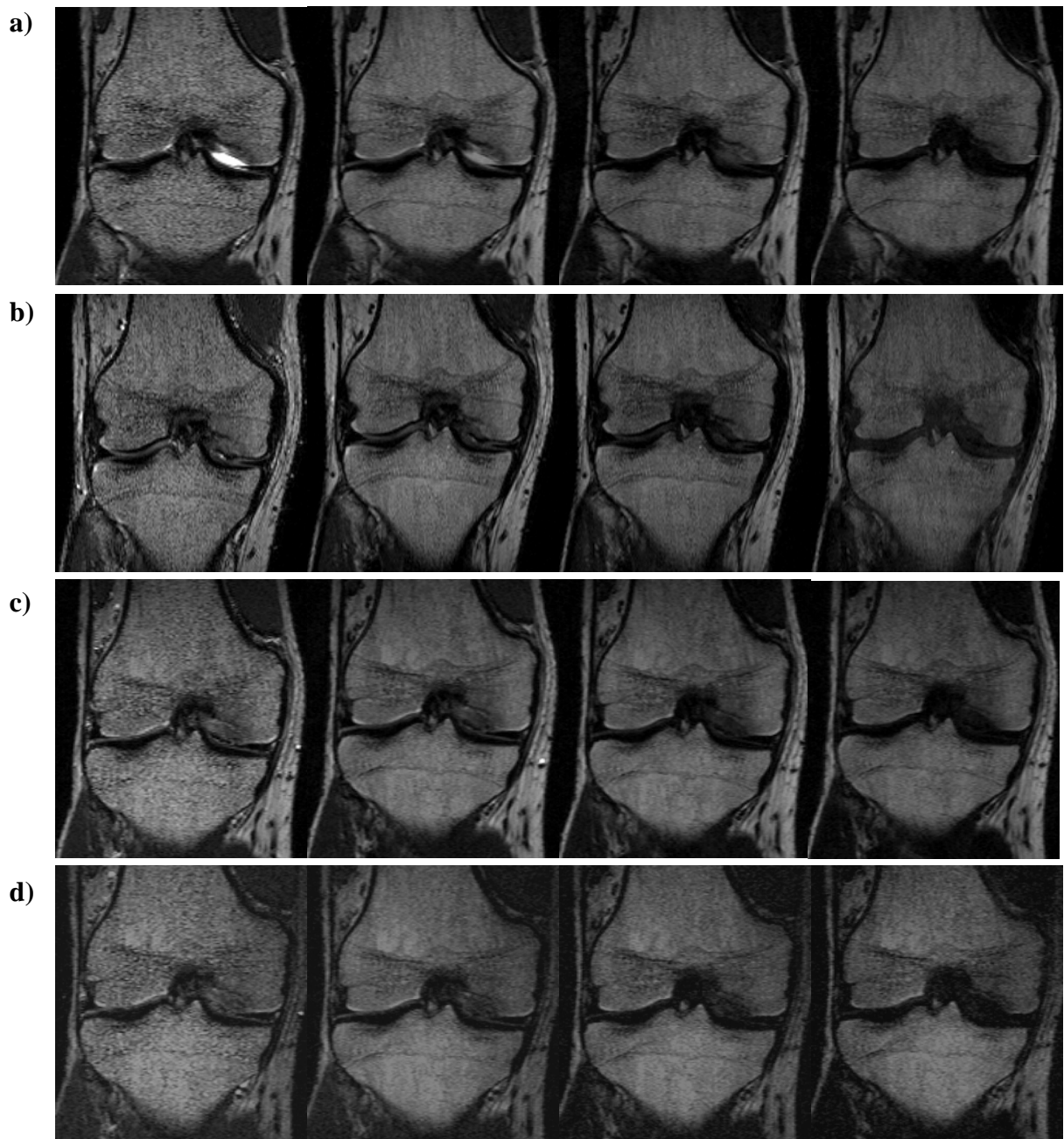


Abb. 21: Diffusionsgewichtete PSIF-Sequenz (bei kondylärem Defekt) mit jeweils 4 Auslesezeitpunkten, im Verlauf, vor (a), 12 Wochen nach (b), 6 Monate nach (c) und 12 Monate nach (d) Transplantation.

Die Auswertung der ADC-Bilder ergab jedoch keine statistisch signifikante Aussage über die Reifung des Knorpels aufgrund starker Artefaktbildungen in den ADC-Bildern (siehe Abb. 22 und 23).

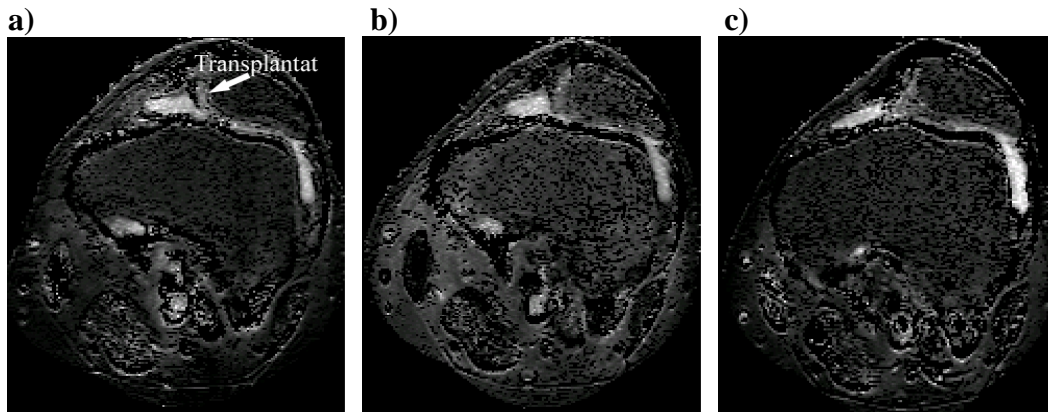


Abb. 22: Berechnete ADC-Bilder der diffusionsgewichteten PSIF-Sequenz (bei femoropatellarem Defekt), 6 Wochen nach (a), 12 Wochen nach (b) und 12 Monate nach (c) Transplantation.

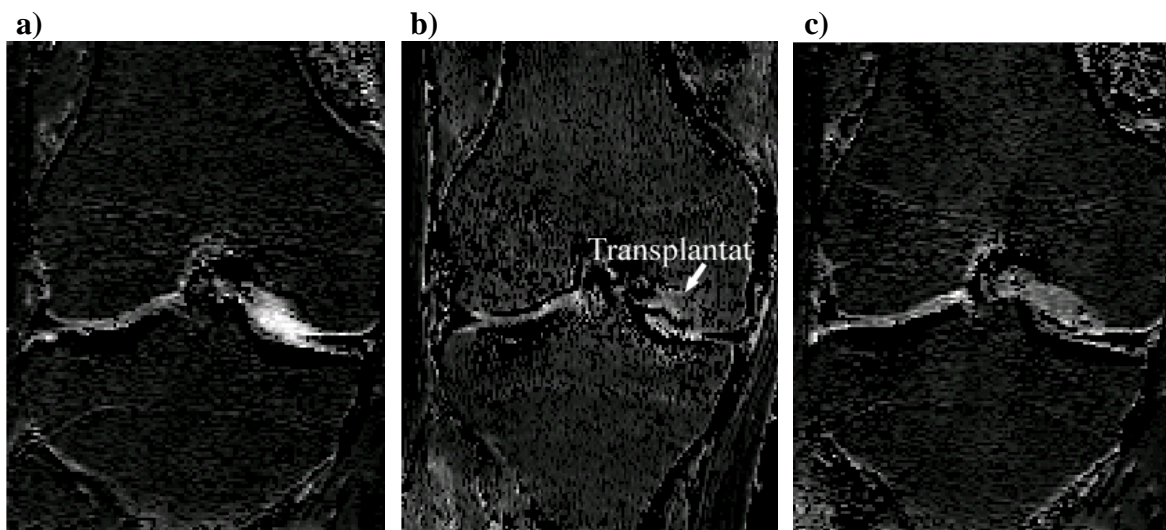


Abb. 23: Berechnete ADC-Bilder der diffusionsgewichteten PSIF-Sequenz (bei kondylärem Defekt), vor (a), 12 Wochen nach (b) und 6 Monate nach (c) Transplantation.

3.6. Indirekte Magnetresonanarthrographie

Bei der indirekten Magnetresonanarthrographie, welche 6 Monate und 12 Monate nach Transplantation verwendet wurde, kann der Übergang zwischen Knorpel und Knochen (Bonding) und die Transplantatdicke bzw. eventuelle Hypertrophien im Vergleich zur fettsupprimierten FLASH3D-GRE-Sequenz besser beurteilt werden (siehe Abb. 25). Auch 12 Monate nach Transplantation konnte bei 3 Patienten noch eine Kontrastmittelanreicherung zwischen Transplantat und Knochen (subchondral) festgestellt werden (siehe Abb. 24).

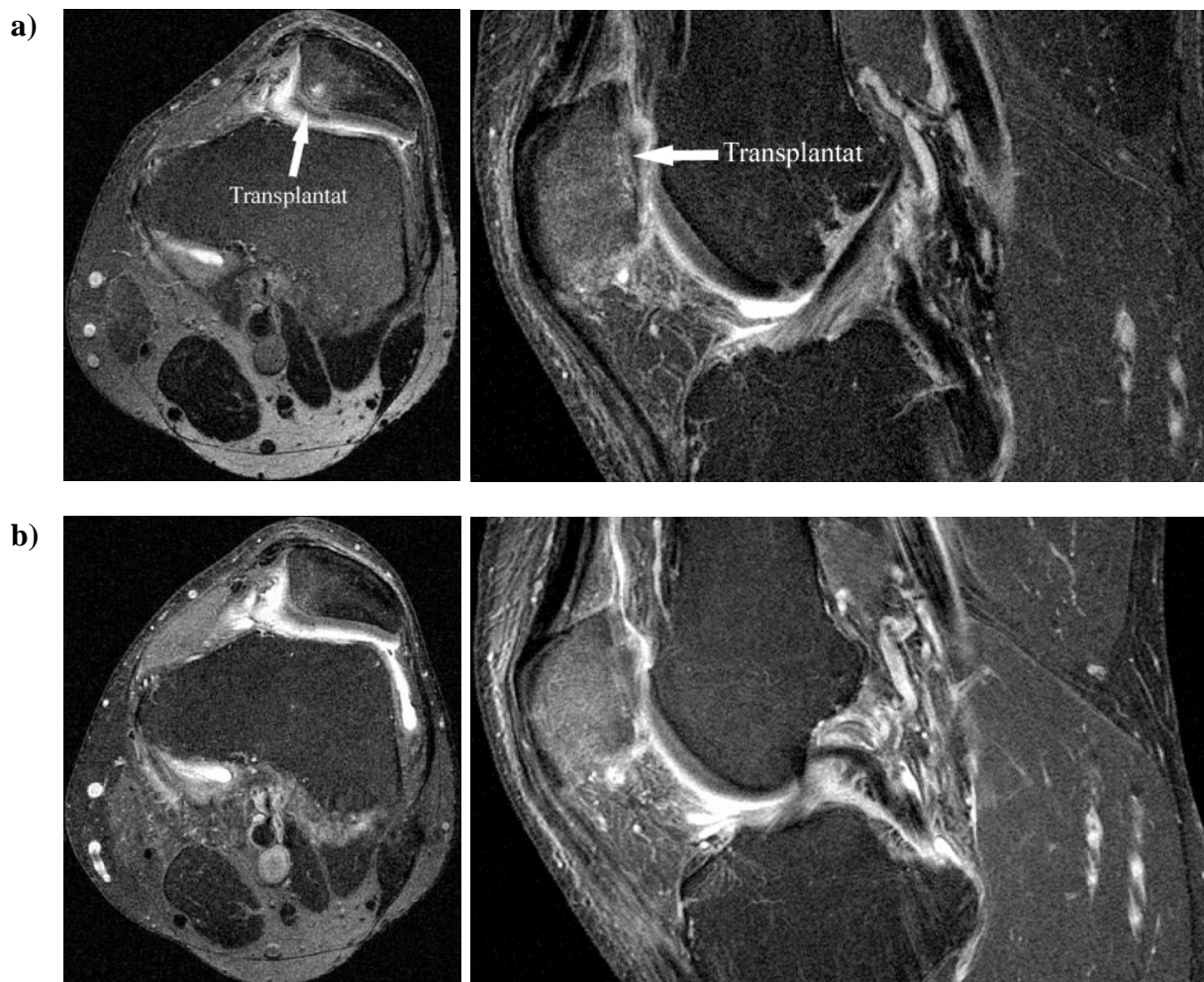


Abb. 24: Fettsupprimierte T1-gewichtete SE-Sequenz (bei femoropatellarem Defekt), nach Applikation eines paramagnetischen, negativ geladenen Kontrastmittels (Gadolinium-DTPA) und 10 minütiger Aktivität auf einem Hometrainer. Jeweils coronare (**links**) und sagittale (**rechts**) Schnittführung, 6 Monate nach (**a**) und 12 Monate nach (**b**) Transplantation.

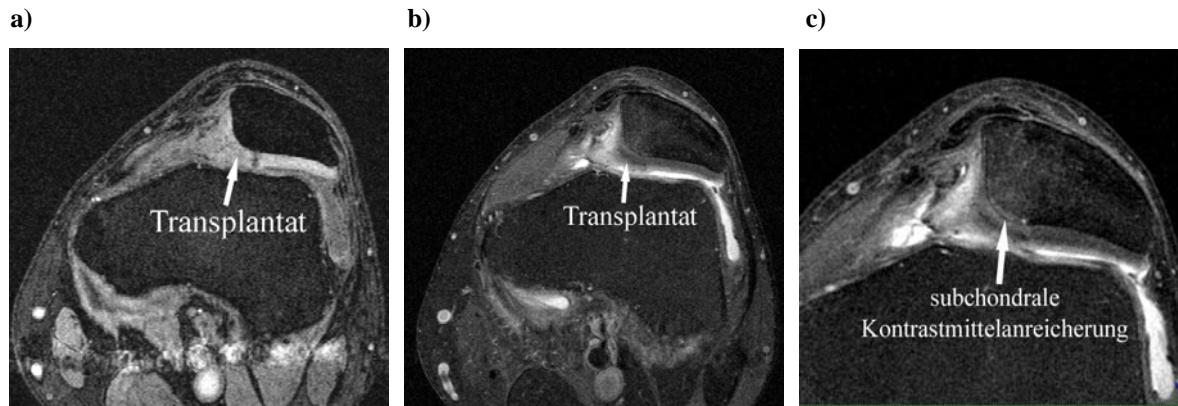


Abb. 25: Bessere Beurteilung von Bonding und Transplantatdicke (bei femoropatellarem Defekt) nach indirekter MR-Arthrographie in der fett-supprimierten T1-gewichteten SE-Sequenz (**b**, **c**) im Vergleich zur fett-supprimierten 3D-FLASH-Sequenz (**a**). Kontrastmittelanreicherung im Transplantat und subchondral (**c**).

3.7. Fettsupprimierte FLASH3D-Gradientenecho-Sequenz

In der fettsupprimierten FLASH3D-GRE-Sequenz stellt sich der Knorpel hyperintens als signalreichste Struktur dar. Der Kontrast zum umgebenden Gewebe und zur Synovialflüssigkeit ist relativ hoch (siehe Abb. 27). Der Knorpeldefekt an sich lässt sich vorwiegend als Konturdefekt, seltener als Signaländerung erkennen. Die Morphologie des Chondrozytentransplantats kann in dieser Sequenz besonders gut beurteilt werden. Die Signalintensität des Transplantats nähert sich der des originären Knorpels im Verlauf von 12 Monaten an. Jedoch ist diese Sequenz sehr anfällig für sogenannte Suszeptibilitätsartefakte, welche es erschweren können, das Transplantat zu beurteilen, vor allem kurz nach OP (6 – 12 Wochen). Diese Artefakte bilden sich jedoch ca. 6 Monate nach OP stark zurück (siehe Abb. 26), was zu einer wesentlich besseren Beurteilung des Transplantats, 6 und 12 Monate nach OP, führt.

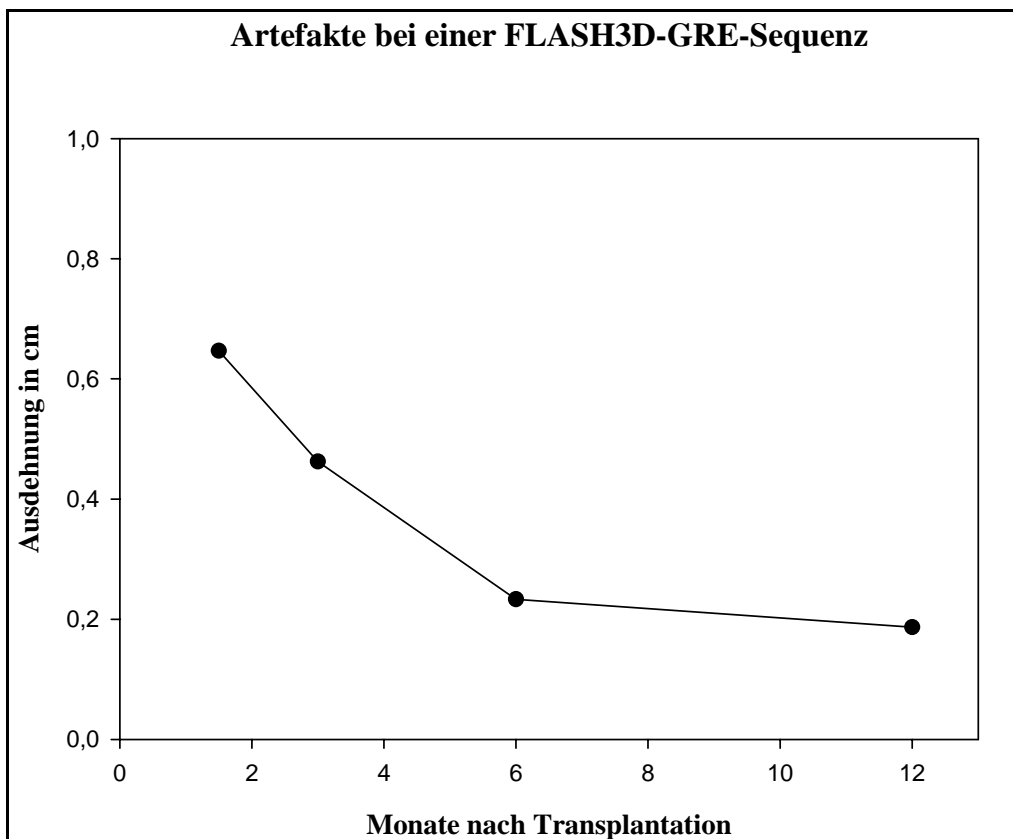
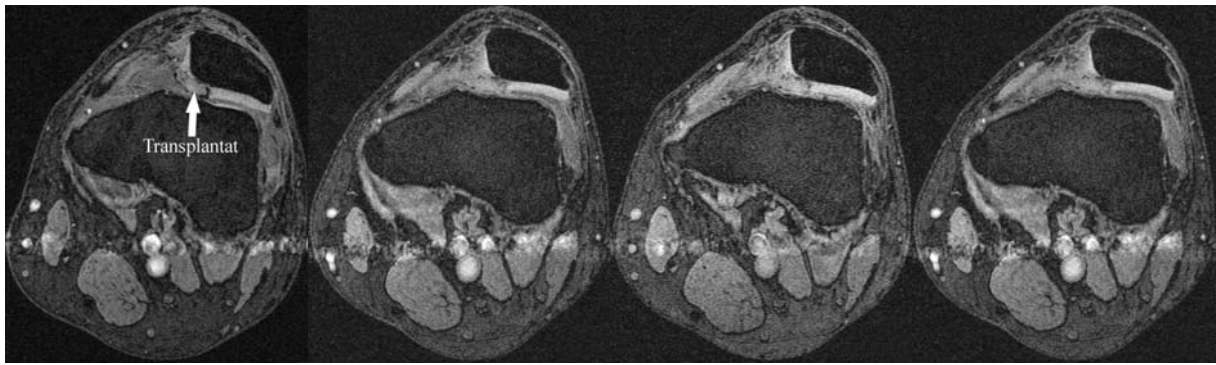


Abb. 26: Abnehmende durchschnittliche Artefaktgröße (in cm) in der Umgebung des Transplantats innerhalb von 12 Monaten bei einer wasserselektiven FLASH3D-GRE-Sequenz.

a)



b)

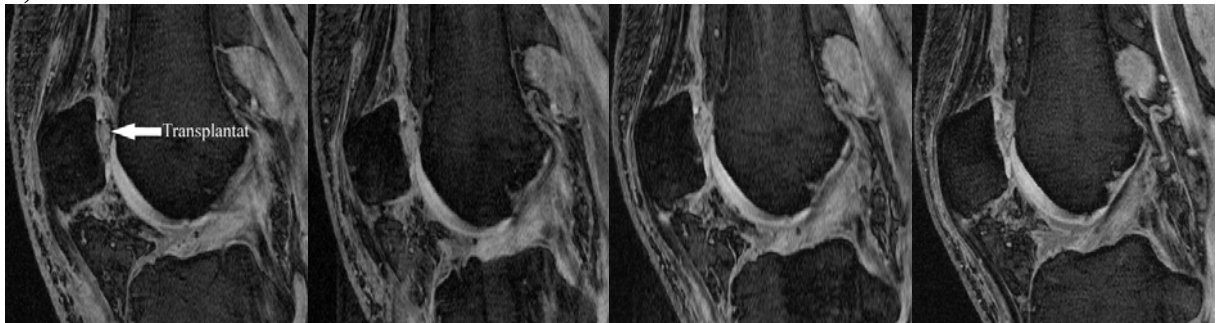


Abb. 27: Fettsupprimierte 3D-FLASH-Sequenz (bei femoropatellarem Defekt), in coronarer Ausrichtung (a) und in sagittaler Ausrichtung (b), im Verlauf, 6 Wochen nach, 12 Wochen nach, 6 Monate nach und 12 Monate nach Transplantation (von links nach rechts).

3.8. Artefakte

Suszeptibilitätsartefakte in der Bildgebung treten häufiger bei GRE-Sequenzen als bei Spinecho-Sequenzen auf, da GRE-Sequenzen wesentlich empfindlicher gegen Suszeptibilitätsartefakte sind (siehe Abb. 28). Die Artefakte werden vor allem durch Metallabrieb, Fadenmaterial oder Blutablagerungen nach OP verursacht. Suszeptibilitätsartefakte können einerseits die Identifizierung des Transplantats erleichtern (siehe Abb. 29), andererseits kann aber oft das Transplantat nicht beurteilt werden (siehe Abb. 28b).

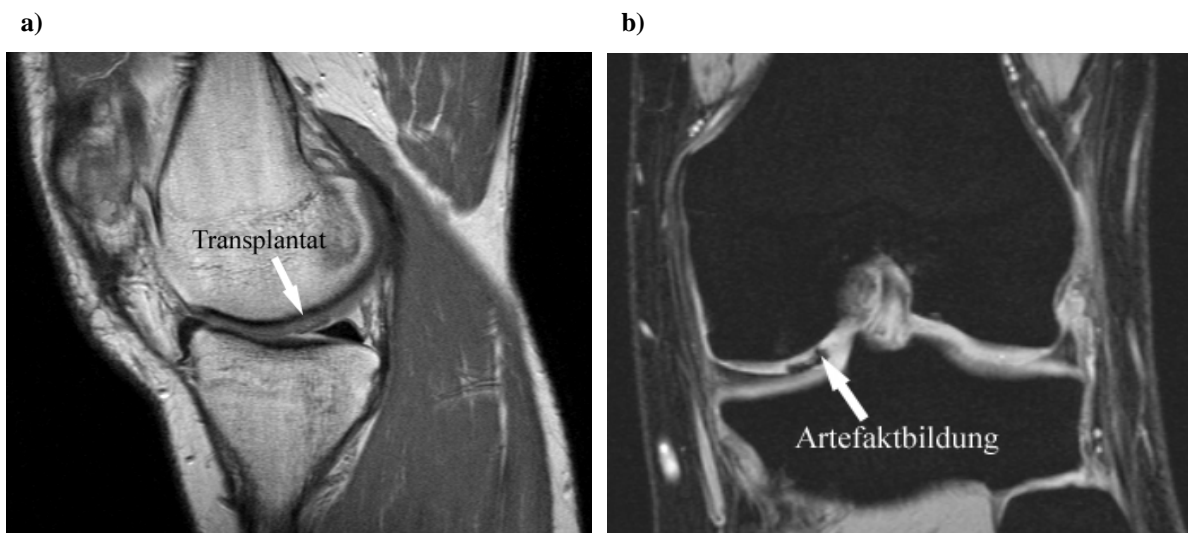


Abb. 28: PD-gewichtete TSE-Sequenz ohne Suszeptibilitätsartefakte (a) und wasserselektive GRE-Sequenz mit deutlichen Suszeptibilitätsartefakten (b) bei demselben Patienten.

Die Artefakte nehmen im Verlauf von 12 Monaten meist ab (siehe Abb. 29), was auf eine Abräumung von Metallresten und Blutauflagerungen durch den Organismus hindeuten kann. In einer FLASH2D-GRE-Sequenz kann das Transplantat durch die Artefaktbildung sehr gut identifiziert werden (siehe Abb. 29). Außerdem kann hier z.B. eine Zunahme der Transplantatdicke festgestellt werden (siehe Abb. 29).

In einer fettsupprimierten FLASH3D-GRE-Sequenz konnten bei 3 Patienten linienförmige Artefakte, besonders entlang der Phasenkodierachse, beobachtet werden (siehe Abb. 30). Diese sogenannten Trunkationsartefakte dürfen nicht mit Knorpelschäden verwechselt werden.

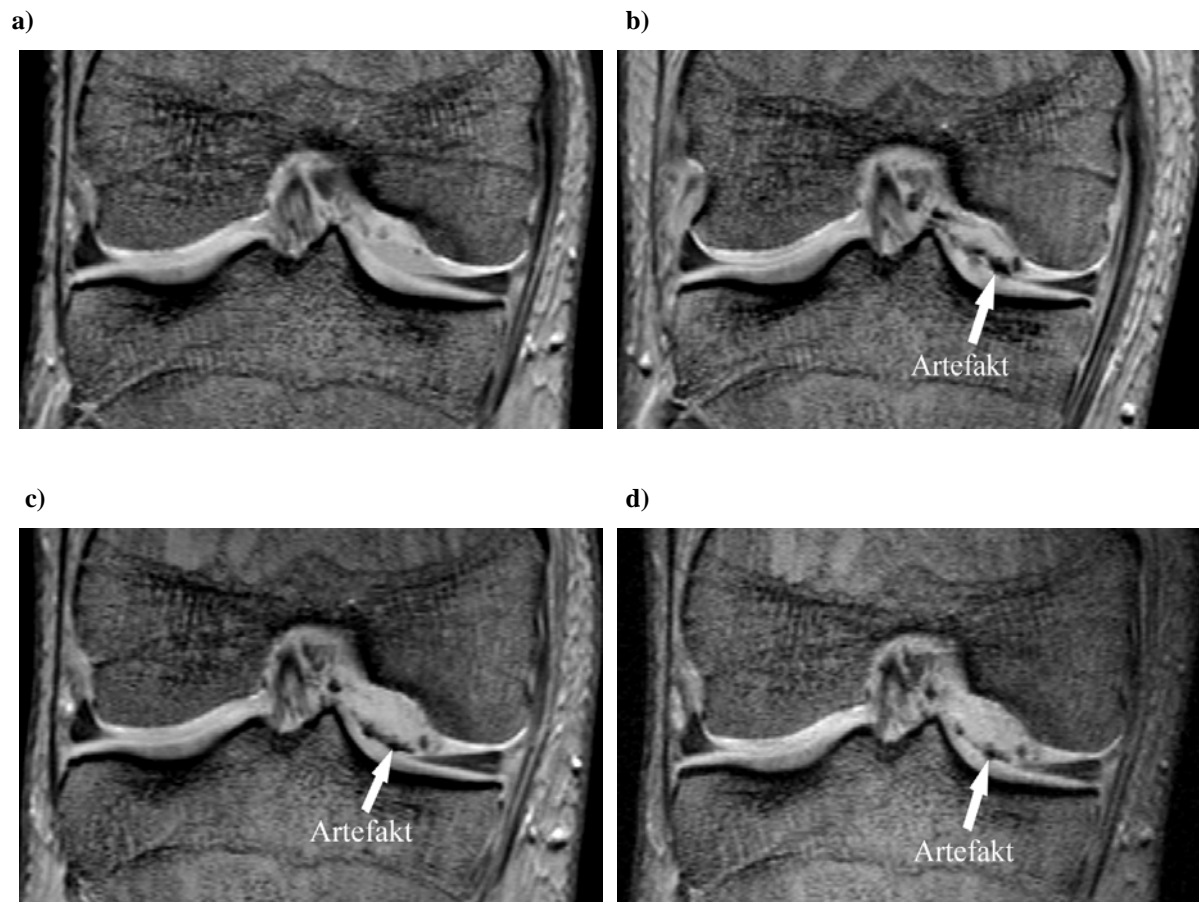


Abb. 29: Abnehmende Artefakte in der FLASH2D-GRE-Sequenz vor (a), 3 Monate (b) nach, 6 Monate (c) nach und 12 Monate (d) nach Transplantation bei Knorpeldefekt an der Femurcondyle (a). Außerdem Zunahme der Transplantatdicke.



Abb. 30: Trunkationsartefakt in fettsupprimierter T1-gewichteter 3D-FLASH.

Die durchschnittliche Größe der Suszeptibilitätsartefakte und die Standardabweichung nach 6 Wochen, 12 Wochen, 6 Monaten und 12 Monaten jeweils in einer T1-gewichteten FLASH2D-GRE-, in einer wasserselektiven FLASH2D-GRE- und in einer FLASH3D-GRE-Sequenz stellt Tabelle 10 noch einmal genauer dar. Bei der T1-gewichteten FLASH2D-GRE-Sequenz nahmen die Artefaktgrößen von durchschnittlich 0,64(\pm 0,28) cm auf 0,22(\pm 0,13) cm, in der wasserselektiven FLASH2D-GRE-Sequenz von 0,66(\pm 0,29) cm auf 0,23(\pm 0,14) cm und in der fettsupprimierten FLASH3D-GRE-Sequenz von 0,65(\pm 0,29) cm auf 0,18(\pm 0,07) cm ab.

	T1-gewichtete FLASH2D-GRE	Wasserselektive FLASH2D-GRE	Fettsupprimierte FLASH3D-GRE
6 Wochen nach OP	0,64(\pm 0,28) cm	0,66(\pm 0,29) cm	0,65(\pm 0,29) cm
12 Wochen nach OP	0,41(\pm 0,28) cm	0,41(\pm 0,26) cm	0,46(\pm 0,18) cm
6 Monate nach OP	0,39(\pm 0,21) cm	0,41(\pm 0,21) cm	0,23(\pm 0,03) cm
12 Monate nach OP	0,22(\pm 0,13) cm	0,23(\pm 0,14) cm	0,18(\pm 0,07) cm

Tab. 10: Durchschnittliche Größe von Suszeptibilitätsartefakten (mit Standardabweichung) in cm bei einer T1-gewichteten FLASH2D-GRE-, einer wasserselektiven FLASH2D-GRE- und einer fettsupprimierten FLASH3D-GRE-Sequenz zu allen 4 Untersuchungszeitpunkten nach OP.

3.9. Magnetisierungstransfer

Der relative MT-Effekt wurde sowohl in einer FLASH2D-Sequenz mit und ohne MT-Vorpuls (siehe Abb. 31) als auch in einer wasserselektiven FLASH2D-Sequenz mit und ohne MT-Vorpuls (siehe Abb. 32) ausgewertet. Bei der T1-gewichteten FLASH2D-Sequenz kann vor Transplantation ein deutlicher Unterschied im relativen MT-Effekt zwischen originärem Knorpel und dem Knorpeldefekt gemessen werden. Nach Transplantation im Verlauf über 12 Monate beobachtet man eine Zunahme des relativen MT-Effekts bei dem Chondrozytentransplantat, welcher sich fast dem relativen MT-Effekt des originären Knorpels angleicht. Dies kann auf eine Angleichung der Knorpelmatrix des Transplantats an die des originären Knorpels hindeuten, was einer Ausreifung des Transplantats entsprechen würde.

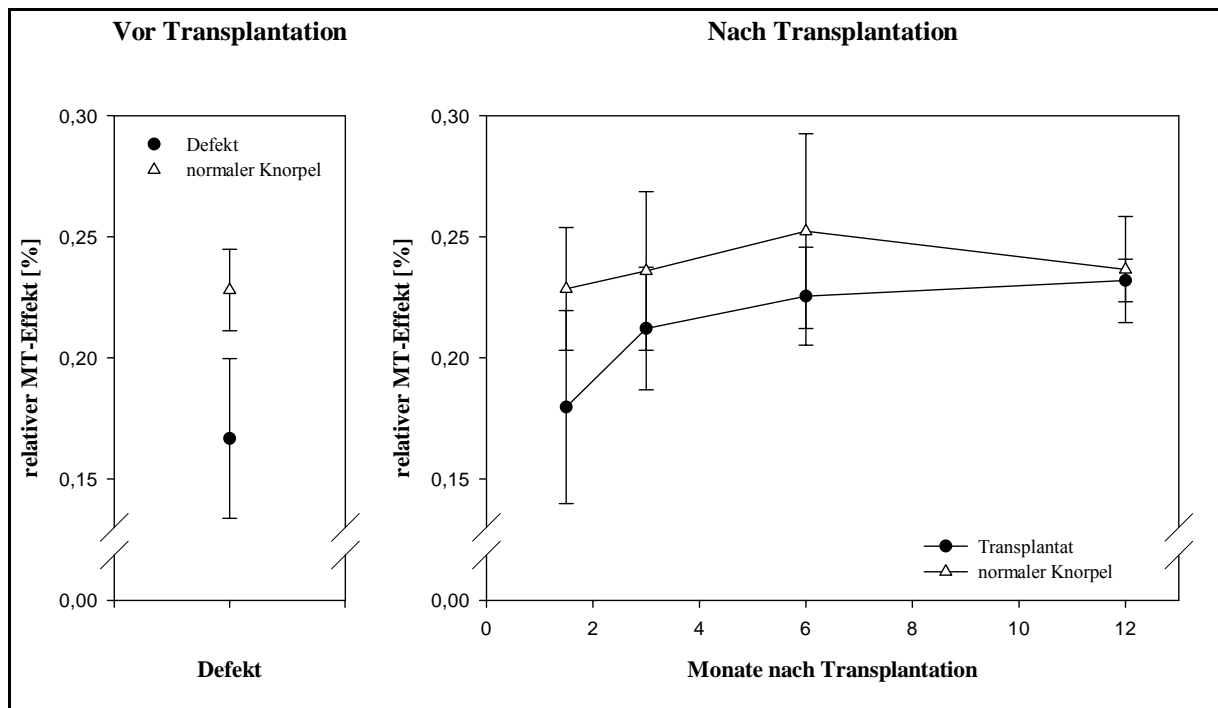


Abb. 31: Deutlicher Unterschied im relativen MT-Effekt vor Transplantation im Defekt und im normalen Knorpel. Zunahme des relativen MT-Effekts über 12 Monate des autologen Chondrozytentransplantats in einer FLASH2D (TR=400ms, TE=12ms, Flipwinkel=50°) mit off-resonantem MT-Vorpuls (1,5 kHz, 600°).

Bei der wasserselektiven FLASH2D-Sequenz beobachtet man ebenfalls einen relativen Anstieg des MT-Effekts über den Verlauf von 12 Monaten. Allerdings ist die Streuung der MT-Effekte sehr groß, was eine Aussage über den Status der Knorpelreife zu einem bestimmten Zeitpunkt bei einem individuellen Patienten nicht zulässt.

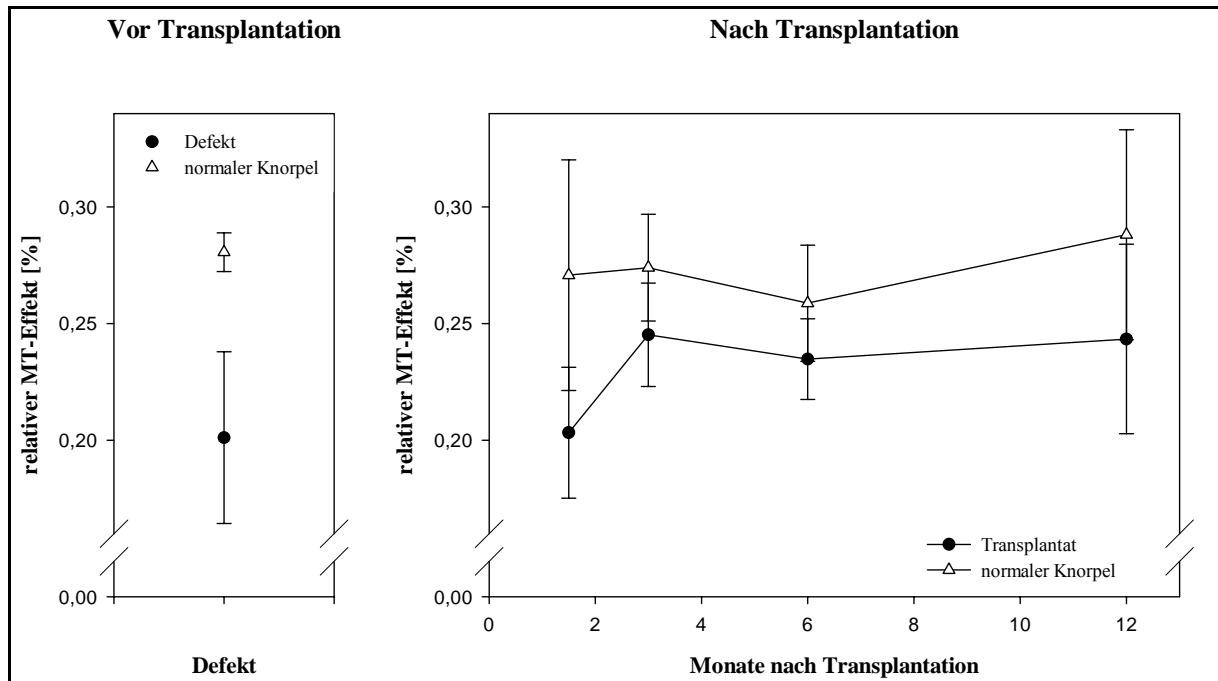


Abb. 32: Deutlicher Unterschied im relativen MT-Effekt vor Transplantation im Defekt und im normalen Knorpel. Zunahme des relativen MT-Effekts über 12 Monate des autologen Chondrozytentransplantats in einer wasserselektiven FLASH2D (TR=300ms, TE=10ms, Flipwinkel=50°) mit off-resonantem MT-Vorpuls (1,5 kHz, 600°).

4. Diskussion

4.1. Signalverhalten des gesunden hyalinen Knorpels

T1-gewichtete Spinecho-Sequenzen

Streng genommen ist eine T1-gewichtete Darstellung von Knorpel mit Standard-Spinecho-Sequenzen (kurze Echoauslesezeit TE und kurze Repetitionszeit TR) nicht möglich, da bei den üblicherweise erreichbaren kürzesten TE > 10 ms das Signalverhalten stark von der kurzen T2-Relaxationszeit des Knorpels beeinflusst wird. Gleiches gilt für die Protonendichte-gewichteten Spinecho-Sequenzen (kurze Echozeit TE und lange Repetitionszeit TR). Dennoch wird im Folgenden die gängige Terminologie beibehalten.

Die T1-Relaxationszeit von hyalinem Knorpel ist relativ homogen (8), weshalb das Signal innerhalb des Knorpels in konventionellen T1-Spinecho (SE) –Sequenzen nur gering variiert. Der Übergang zwischen Knorpel und Knochenmark ist in T1-Wichtung ohne Fettsuppression am besten beurteilbar und stellt sich als signalarme Linie dar, die aber nur zum Teil die subchondrale Lamelle repräsentiert. Diese Linie ist aufgrund von chemical-shift-Artefakten und wegen des Signalabfalls durch die kurzen T1- und T2-Relaxationszeiten von dicht gepacktem Kollagen und den Verkalkungen in der untersten Knorpelschicht breiter als die subchondrale Lamelle.

Die schnelleren Fast-Spinecho-Sequenzen (FSE oder Turbo-Spinecho, TSE) lesen pro Anregungszyklus mehrere Echos nach jeweils vorangehendem 180°-Refokussierungspuls aus, wodurch sich die Messzeit um den entsprechenden Faktor (Turbofaktor) reduziert. Bei FSE-Sequenzen mit kurzem TE treten jedoch mit zunehmendem Turbofaktor deutliche Bildunschärfen entlang der Phasenkodierachse auf, da das Signal bei kurzen TE durch den raschen T2-Zerfall schnell abnimmt und damit die Echos eines Echozuges deutliche Signalunterschiede aufweisen. Bei T1-gewichteten FSE sind deshalb Turbofaktoren von mehr als 3 nicht sinnvoll.

T2-gewichtete Spinecho-Sequenzen

Aufgrund des hohen Kollagengehalts besitzt Knorpel eine relativ kurze T2-Relaxationszeit, weshalb Knorpel auf T2-gewichteten Aufnahmen trotz des hohen Wassergehalts vorwiegend dunkel erscheint. Im Gegensatz zur einheitlichen T1-Relaxationszeit variiert die T2-Relaxationszeit mit der Tiefe der Knorpelschicht von ca. 35 ms in den tiefsten Bereichen bis 70 ms in den oberflächennahen Abschnitten (8). In moderat T2-gewichteten Spinecho-Sequenzen ($TE < 80$ ms) kann gesunder Knorpel eine Dreischichtung aufweisen, die grob mit den histologischen Zonen korreliert (45). An der Knorpeloberfläche befindet sich die Tangentialzone mit dicht gepackten, parallel zur Oberfläche verlaufenden Kollagenfasern. Die resultierende kurze T2-Relaxationszeit führt zu einer linienförmigen Signalabsenkung an der Knorpeloberfläche. Die sich anschließende Übergangszone besteht aus sich kreuzenden, schräg verlaufenden und weniger dicht gepackten Kollagenfasern. Diese Zone und der sich anschließende äußere Teil der Radialzone mit weniger dicht gepackten, senkrecht zur Knorpeloberfläche verlaufenden Kollagenfasern, weisen eine längere T2-Relaxationszeit und damit ein intermediäres Signal auf. Die tiefere, dichter gepackte Radialzone und die unterste, verkalkte Zone besitzen wieder eine kürzere T2-Relaxationszeit und stellen sich deshalb signalarm dar. Variationen dieser trilaminaren Signalstruktur treten auch im gesunden Knorpel in Abhängigkeit von der Kontrastwichtung der Sequenz und von der Orientierung zum statischen äußeren Magnetfeld auf. Bei stärkerer T2-Wichtung ($TE > 80$ ms) verschwindet diese Dreischichtung mit nahezu homogen dunkler Knorpeldarstellung (45). Bei Sequenzen mit $TE \approx 40$ ms kann sogar eine vierte Signalschicht erkennbar sein. Die Anisotropie des Knorpels verursacht eine winkelabhängige Signalanhebung, die am stärksten im Winkel von 55° (magic angle) zur Achse des statischen Magnetfelds ist (53,71). Dadurch können die laminaren Signalunterschiede winkelabhängig verschwinden, was bei kürzeren Echozeiten deutlicher ist.

Protonendichte-gewichtete Spinecho-Sequenzen

Bei den Protonendichte-gewichteten FSE-Sequenzen wird gesunder Knorpel mit einem hohen Signal dargestellt. Der Kontrast zu der Gelenkflüssigkeit ist wesentlich geringer als bei T2-gewichteten FSE-Sequenzen. Auch hier sollte der Turbofaktor wegen der nachteiligen Bildunschärfe möglichst klein gehalten werden.

Fettsupprimierte 3D-Gradientenechosequenz

Gradientenechosequenzen (GRE-Sequenzen) können prinzipiell in 2D- oder in 3D-Aquisition durchgeführt werden. 3D-GRE-Sequenzen bieten den Vorteil einer hohen Auflösung innerhalb einer Schicht und dünnen lückenlosen Schichten bei relativ gutem Signal-zu-Rausch-Verhältnis und noch vertretbar langer Aufnahmezeiten. Das Hauptproblem ist der geringe intraartikuläre Kontrast. Mit Verlängerung des TE und damit einer zunehmenden T2*-Wichtung erhöht sich zwar der Kontrast zwischen Flüssigkeit und Knorpel, dies aber auf Kosten des sich verschlechternden Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und der damit verbundenen schlechteren Auflösung. T2*-gewichtete Standard-GRE-Sequenzen sind deshalb zur Knorpeldarstellung nicht geeignet. PD- oder schwach T1-gewichtete GRE-Sequenzen (3D-FLASH) mit zusätzlicher spektraler Fettunterdrückung haben sich dagegen als sensitiver erwiesen als andere Standardsequenzen (10,34). Durch fettselektive Vorsättigungspulse wird das Signal benachbarter fetthaltiger Gewebe supprimiert, so dass Knorpel als signalreichste Struktur hyperintens zum umgebenden Gewebe und zur Synovialflüssigkeit dargestellt wird. Eine 3D-Aquisition mit dünnen Schichten ($< 1,5$ mm) erlaubt es, qualitativ gute, multiplanare Rekonstruktionen anzufertigen.

Wasserelektive Gradientenechosequenz

Eine effektivere Methode zur Fettsuppression ist die wasserelektive Anregung. Das Knochenmarksignal kann damit komplett unterdrückt werden, so dass der Kontrast zwischen Knorpel und Knochen sehr hoch ist. Chemical-shift-Artefakte werden komplett vermieden. Die Akquisitionsdauer ist dabei in der Regel kürzer als bei einer fettgesättigten T1-gewichteten FLASH-Sequenz.

Magnetisierungstransfer

Für den charakteristischen MT-Effekt von Knorpel sind ganz überwiegend die Kollagen-Typ-II-Fasern verantwortlich (29,57,65), während die Proteoglykane nur eine untergeordnete Rolle spielen. Auch für Zellen selbst konnte ein MT-Effekt nachgewiesen werden (57). Da aber der MT-Effekt von Knorpel in vivo größer ist als der MT-Effekt der Einzelbestandteile von Knorpel in vitro, wird ein synergistischer MT-Effekt durch die Anordnung von Chondrozyten, Kollagenfasern und Proteoglykanen vermutet (57). Damit ist der MT-Effekt von Knorpelgewebe unter anderem eine Funktion seines strukturellen Aufbaus. Diese Eigenschaft

kann zur Erhöhung des Kontrastes zwischen Knorpel und benachbarten Strukturen ausgenutzt werden.

Diffusionsgewichtete PSIF-Sequenzen

Da Knorpel keine Blutgefäße enthält, welche zur Nährstoffversorgung der Knorpelzellen wichtig sind, wird er als bradytrophes Gewebe bezeichnet (20). Der Knorpel kann nur durch Diffusion infolge Brownscher Molekularbewegung mit Substanzen für die Zellernährung und die Synthese der einzelnen Knorpelbestandteile versorgt werden. Über kurze Beobachtungszeiten wird das Diffusionsverhalten des Knorpels im wesentlichen durch den Wassergehalt bestimmt. Die berechneten ADC-Bilder der diffusionsgewichteten PSIF-Sequenz enthalten weder T1- noch T2-Anteile und Knorpel stellt sich hier hyperintens und mit hohem Kontrast zum umgebenden Gewebe dar.

4.2. Signalverhalten bei chondralen Defekten und autologen Knorpeltransplantaten

Das Signalverhalten des autologen Chondrozytentransplantats wird insbesondere in der frühen postoperativen Phase auch durch eingriffsbedingte Artefakte wie Blutauflagerungen, noch nicht aufgelöstes Fadenmaterial oder den noch erhaltenen Periostlappen beeinflusst.

T1-gewichtete Spinecho-Sequenzen

In T1-Wichtung wurden geringe Signalunregelmäßigkeiten drei Monate nach Operation im Transplantatbereich berichtet, die sich im Verlauf eines Jahres deutlich zurückbildeten (6). Bei der in Tübingen durchgeführten Arbeit sind die Signalalterationen in T1-gewichteten-Spinecho-Sequenzen gering, nur gelegentlich konnten jedoch Blutreste als hyperintense Signalveränderungen identifiziert werden.

T2-gewichtete Spinecho-Sequenzen

Konventionelle T2-gewichtete SE-Sequenzen sind relativ unsensitiv auf Knorpeldefekte (10), da für die notwendig dünnen Schichten das Signal-zu-Rausch-Verhältnis relativ schlecht ist. Die schnelleren FSE-Sequenzen erlauben es, in vertretbarer Zeit mehrere Messungen durchzuführen und das Signal zu mitteln. Das dadurch verbesserte Signal-zu-Rausch-Verhältnis erlaubt es, hochauflösende Dünnschichten von 2 bis 3 mm zu erhalten. So sind T2-gewichtete FSE-Sequenzen als sehr sensitiv auf Knorpeldefekte beschrieben worden, was zusätzlich zum verbesserten Signal-zu-Rausch-Verhältnis auch mit dem inhärenten Magnetisierungstransferkontrast als Folge der wiederholten 180°-Refokussierungspulse begründet wurde (72). Durch den Magnetisierungstransfer führt der Austausch von abgesättigten, makromolekular gebundenen Protonen mit dem Pool an ungebundenen Protonen freien Wassers zu einer Signalabsenkung. Hauptverantwortliches Makromolekül für den Magnetisierungstransfer ist das Kollagen, deshalb stellen sich Knorpelschäden mit vermindertem Kollagengehalt durch höhere Signaldichte dar. Der Vorteil gegenüber hochauflösenden Gradientenecho-Sequenzen besteht in der besseren Detektion von Signalveränderungen in Knorpelschäden ohne Konturdefekt und in der geringen Anfälligkeit gegenüber Metallartefakten, was in der postoperativen Bildgebung von Bedeutung ist. Der Nachteil der T2-gewichteten FSE-Sequenzen gegenüber den Gradientenecho-Sequenzen liegt

in der ungenauen Bestimmung der Knorpel-Knochen-Grenze, weshalb sie nicht zur exakten Knorpeldickenmessung geeignet sind. Da der T2-Zerfall zu einem späteren Auslesezeitpunkt (langes TE) deutlich langsamer erfolgt als bei frühem Auslesezeitpunkt (kurzes TE), können bei T2-gewichteten FSE-Sequenzen deutlich längere Echozüge als bei T1- oder Protonendichte-gewichteten Sequenzen angewendet werden, ohne relevante Bildunschärfen in Kauf nehmen zu müssen.

Protonendichte gewichtete Spinecho-Sequenzen

Protonendichte (PD) –gewichtete FSE-Sequenzen besitzen eine geringere Sensitivität gegenüber Knorpelschäden im Vergleich zu den T2-gewichteten FSE-Sequenzen. Der gesunde Knorpel wird bereits mit einem höheren Signal dargestellt, so dass eine weitere Signalzunahme als Folge einer Knorpelläsion sich nicht unbedingt deutlich von der Umgebung abhebt, außerdem ist der Kontrast zur Gelenkflüssigkeit geringer als in T2-gewichteten Aufnahmen. Zusätzlich sind PD-gewichtete FSE-Sequenzen anfälliger gegenüber dem so genannten magic angle Effekt (71), der eine Knorpelläsion vortäuschen kann. Für die Beurteilung der Meniski und der Kreuzbänder, welche bei einem traumatischen Knorpelschaden oft mitverletzt werden, ist die PD-gewichtete Sequenz jedoch notwendig.

Sowohl PD- als auch T2-gewichtete Aufnahmen zeigen eine erhöhte Signalintensität im jungen autologen Chondrozytentransplantat. Bei unkompliziertem Verlauf nimmt die Signalintensität im Verlauf ab und ist nach 12 Monaten kaum noch vom Signalverhalten des originären Knorpels zu unterscheiden (siehe Kapitel 3, Abb. 14). Die geschichteten Signalunterschiede des originären Knorpels fehlen anfangs dem Transplantat und haben sich nach einem Jahr wieder ausgebildet (6). Es ist dabei weniger entscheidend, welche genaue Anzahl an Lamina im Knorpel bzw. Transplantat abgrenzbar sind, sondern dass sich die laminaren Signalintensitäten des Transplantats der des benachbarten Knorpels annähern. Die breite Signalminderung entlang der Knorpel-Knochen-Grenze (am besten in SE-Sequenzen mit kurzem TE zu erkennen) ist postoperativ unterbrochen, bildet sich aber im Verlauf von 12 Monaten wieder aus (siehe Kapitel 3, Abb. 14).

Fettsupprimierte 3D-Gradientenechosequenz

Der Nachteil von GRE-Sequenzen gegenüber SE-Sequenzen ist die Anfälligkeit gegenüber mikroskopischen Metallresten nach Operationen. So genannte Trunkationsartefakte (15,19) entstehen, wenn im Abstand weniger Pixel zwei starke Kontrastsprünge auftreten. Da das Signal nur über eine begrenzte Zeitdauer gesammelt wird, können die Konturen dieser Kontrastsprünge nicht exakt im Bild rekonstruiert werden, so dass linienförmige Artefakte, besonders entlang der Phasenkodierachse, entstehen. Da auch die fettsupprimierte T1-gewichtete Gradientenecho-Sequenz zu beiden Seiten des Knorpels starke Kontraste liefert, können hier leicht Trunkationsartefakte auftreten (siehe Kapitel 3 Abb. 30). Diese dürfen weder mit den realen, auf unterschiedlichen T2-Realaxationszeiten basierenden Signalunterschiede in Se-Sequenzen, noch mit Knorpelschäden verwechselt werden. Die besonders bei GRE-Sequenzen möglichen chemical-shift-Artefakte an Fett-Wasser-Grenzen werden dagegen durch die Fettsuppression wirkungsvoll unterdrückt.

Wasserelektive Gradientenechosequenz

Die Verwendung von GRE-Sequenzen in Kombination mit Magnetisierungs-Sättigungspulsen wurde schon von einigen Autoren (3,14,24,43,68) beschrieben. Die hier verwendete wasserelektive GRE-Sequenz mit resonanzfernem MT-Präparationspuls (56) bietet zwar einen starken Kontrast zwischen Knorpel und Knochenmark, einen nur moderaten Kontrast aber zwischen Knorpel und Gelenkflüssigkeit. Da Knorpelgewebe, nicht aber Fett oder Wasser einen MT-Effekt aufweisen, kann nach digitaler Subtraktion sich entsprechender Schichten mit und ohne MT-Präparation der Knorpeldefekt kontrastreich zum Knochen und zur Synovialflüssigkeit dargestellt werden (siehe Kapitel 3, Abb. 20a). Nachteilig sind die notwendige Nachbearbeitung und die Anfälligkeit gegenüber geringfügigen Positionsänderungen des Patienten, die zu fehlerhaften MT-Subtraktionsbildern führen können.

Magnetisierungstransfer

Ursprünglich wurde die MT-Kontrast (MTC) –basierte Bildgebung zur Darstellung degenerativer Knorpelschäden entwickelt. Infolge einer Abnahme des Wassergehalts im arthrotischen Knorpel kommt es zu einer relativen fokalen Zunahme an Kollagen, die zur stärkeren Signalreduktion in MTC-Bildern führt (65). Andererseits nimmt der MT-Effekt bei Verlust der Tripelhelix-Struktur von Kollagen ab, was mit einer Signalzunahme einhergeht.

In klinischer Erprobung befindet sich die Auswertung des relativen MT-Effekts bei Gradientenecho-Sequenzen mit und ohne MT-Vorpuls (22). Der MT-Effekt ist hauptsächlich eine Funktion von Kollagen Typ II, so dass mit zunehmender Knorpelreifung eine Zunahme des MT-Effekts zu erwarten ist. Die Ergebnisse (siehe Kapitel 3, Abb. 31 und Abb. 32) deuten auf einen ansteigenden relativen MT-Effekt auf fast normale Werte im Vergleich zum originären Knorpel nach 12 Monaten hin. Wegen der großen Streuung der MT-Effekte ist eine valide Aussage zur Knorpelreifung zu einem bestimmten Untersuchungszeitpunkt bei einem individuellen Patienten jedoch kaum möglich.

Diffusionsgewichtete PSIF-Sequenzen

Der Wassergehalt des Knorpelgewebes spielt für Relaxations- (70) und Diffusionsuntersuchungen (30) eine extrem wichtige Rolle (7). In diesem Zusammenhang finden sich Hinweise in der Literatur, dass das Wasser-Selbstdiffusionsverhalten im Knorpel zur Bestimmung von arthrotischen Knorpelveränderungen genutzt werden kann, da es zu einer charakteristischen Veränderung der Wasserdiffusion kommt (70). Die Spezifität der Diffusionssequenzen in der MRT ist jedoch eher gering und kann kaum zur Gewebedifferenzierung eingesetzt werden. Zur direkten Beobachtung eines Knorpeldefekts sind Diffusionsmessungen ebenfalls nur sehr bedingt geeignet, da sie weniger die Knorpelschädigung sondern vielmehr die damit verbundene Änderung des Wassergehalts widerspiegelt. Auf der anderen Seite können über die Variation der Diffusionszeit wertvolle Aussagen über die innere Struktur des Knorpels erhalten werden. Naji et al. konnten zeigen, dass teilweise drastische Reduktionen der Diffusionskoeffizienten über längere Diffusionszeiten auftreten (40).

In dieser Arbeit konnte keine Aussage über die Knorpelreife durch die PSIF-Diffusions-Sequenz gewonnen werden, da die Streuung der Diffusionskoeffizienten zu groß ist, aufgrund

von starken Artefaktbildungen in den ADC-Bildern, um zu einem bestimmten Zeitpunkt bei einem Patienten den Reifegrad des Transplantats zu bestimmen und zu vergleichen.

Indirekte MR-Arthrographie

Nach Kontrastmittelgabe sind subchondrale Anreicherungen drei Monate nach Operation beschrieben worden, welche mit der vermehrten Durchblutung der subchondralen Platte erklärt wurden (6). Die Ursache für eine teilweise auch im oberflächlichen Transplantatbereich zu beobachtende Kontrastmittelanreicherung ist unklar. Nach 12 Monaten sind praktisch keine Kontrastmittelanreicherungen mehr nachweisbar, was auf den Abschluss der Umbauvorgänge hindeuten könnte (6). In dieser Arbeit konnten subchondrale Kontrastmittelanreicherungen unter hypertrophen und signalalterierten Transplantaten auch nach 12 Monaten noch nachgewiesen werden (siehe Kapitel 3 Abb. 25). Dies deutet auf eine weiterhin bestehende Störung der funktionellen Einheit von subchondralem Knochen und Knorpel hin (28).

Auch die besonders hypertrophen Transplantatanteile scheinen vermehrt Kontrastmittel anzureichern. Neben einer erhöhten Permeabilität von Gelenkflüssigkeit in den Knorpel ist auch eine verminderte Konzentration an Glykosaminoglykanen (GAG) als Ursache für die lokale Mehranreicherung denkbar. Das negativ geladene Kontrastmittel Gd-DTPA diffundiert vermehrt in Areale mit vermindertem Gehalt an negativ geladenen Glykosaminoglykanen. Bei Einsatz eines nichtionischen Kontrastmittels (z.B. Gadoteridol, ProHance[®], BykGulden) könnte diese Anreicherung im Transplantat deshalb geringer ausfallen.

4.3. Artefakte

Postoperativen Blutablagerungen und Metallabrieb der Operationsinstrumente führen zu Suszeptibilitätsartefakten, die sich besonders bei GRE-Sequenzen wegen des fehlenden 180°-Refokuspulsers bemerkbar machen. Deshalb ist auch die bewährte fettsaturierte T1-gewichtete 3D-FLASH-Sequenz in den ersten Monaten nach Transplantation nicht immer geeignet. Da T2-gewichtete FSE-Sequenzen ebenfalls eine gute Beurteilung des Knorpels erlauben (72) und gegen Suszeptibilitätsartefakte deutlich weniger anfällig sind, sollte sie in der frühen postoperativen Phase bevorzugt eingesetzt werden. Andererseits erleichtern diese Artefakte die Identifizierung des Transplantats (siehe Kapitel 3 Abb. 28). Die Artefakte nehmen mit zunehmender Auflösung der Periostmembran und der Fäden sowie mit Abräumung von kleinsten Metallpartikeln und Blutauflagerungen ab (siehe Kapitel 3, Abb. 29), so dass in der späten postoperativen Phase (ab 6 Monate nach Transplantation) der Einsatz der T1-gewichteten 3D-FLASH-Sequenz versucht werden kann.

4.4. Wichtige Kriterien für den Chirurgen

Bonding

Wegen der geringen Anfälligkeit gegenüber Suszeptibilitätsartefakten durch Blutablagerungen oder mikroskopischen Metallabrieb sind FSE-Sequenzen sehr gut zur Beurteilung des Bondings geeignet. Dabei ist die T2-Wichtung wegen des höheren Kontrasts zur Gelenkflüssigkeit der PD-Wichtung vorzuziehen (siehe Kapitel 3, Abb. 12). Die oberflächlichen Suszeptibilitätsartefakte verhindern eine gute Beurteilbarkeit des Bondings mittels GRE-Sequenzen in der frühen postoperativen Phase. Später (ab 6 Monate nach ACT) können abnehmende Suszeptibilitätsartefakte den Einsatz von GRE-Sequenzen wieder möglich machen. Besser jedoch zur Beurteilung des Bondings hat sich die indirekte MR-Arthrographie mit hyperintenser Kontrastierung der Gelenkflüssigkeit herausgestellt. Idealerweise kommen dabei dünn-schichtige (Schichtdicke von 2 bis 3 mm) fettunterdrückte T1-gewichtete SE-Sequenzen zum Einsatz (siehe Kapitel 3 Abb. 24).

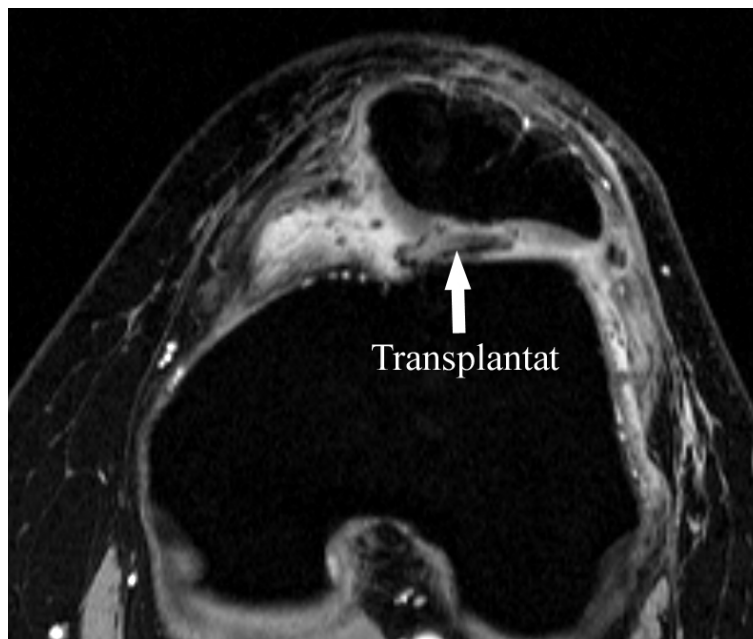


Abb. 33: Geringe oberflächliche Suszeptibilitätsartefakte können die Identifizierung des hypertrophen Transplantats (bei femoropatellarem Defekt), in der wasserselektiven GRE-Sequenz erleichtern.

Transplantatdicke

Im Verlauf nimmt die Dicke des autologen Chondrozytentransplantats häufig zu (siehe Kapitel 3, Abb. 29). Eine Hypertrophie sollte im Verlauf zuverlässig nachgewiesen werden, weshalb Aufnahmen in exakt derselben Schichtführung gemacht werden müssen. Besonders geeignet sind hierbei Sequenzen mit einem großen Kontrast zwischen Synovialflüssigkeit und dem Knorpel, beispielsweise T2-gewichtete FSE-Sequenzen oder fettsupprimierte T1-gewichtete SE-Sequenzen in Verbindung mit einer indirekten MR-Arthrographie (siehe Kapitel 3, Abb. 25). Bei geringen Artefaktbildungen an der Transplantatoberfläche kann auch eine GRE-Sequenz die Hypertrophie deutlich darstellen (siehe Abb. 33).

Begleitschäden

Traumatische chondrale oder osteochondrale Verletzungen gehen oft mit meniskoligamentären Verletzungen einher. Da die normale Entwicklung des Transplantats ein stabiles Gelenk in regelrechter Stellung voraussetzt, müssen Meniskusschäden und Kreuzbandverletzungen vor der Knorpelreparatur erkannt und gegebenenfalls mitbehandelt werden. Der komplette Verlust eines Meniskus nach vorangegangener Resektion schließt eine ACT aus. Zur Beurteilung der Meniski ist eine PD-gewichtete Aufnahme notwendig. FSE-Sequenzen sind unsensitiver in der Detektion von Meniskusschäden als konventionelle SE-Sequenzen (54), da mit großen Turbofaktoren deutliche Bildunschärfen auftreten und Meniskuseinrisse übersehen werden können. FSE-Sequenzen mit kleinen Turbofaktoren von 3-5 haben sich als fast gleichwertig gegenüber den konventionellen SE-Sequenzen erwiesen (31), so dass deren Anwendung bei Verwendung einer hohen Auflösung innerhalb der Schicht (d.h. einer hohen Bildmatrix) vertretbar ist. Auch ohne spezielle Schichtangulierungen sind Rupturen des vorderen Kreuzbandes in sagittalen Doppelecho-Sequenzen mit langem TR (PD- und T2-Wichtung) mit hoher Trefferquote zu erkennen (38). Das hintere Kreuzband ist am besten in einer sagittalen PD-gewichteten Sequenz zu beurteilen.

4.4. Empfohlenes Bildgebungsprotokoll

Grundsätzlich sollte wegen der besseren Signalausbeute und der besseren Auflösung bei hohen Feldstärken (mind. 1,5 Tesla) untersucht werden. Dabei sollte die Verlaufsuntersuchung eines Patienten jeweils an demselben Institut erfolgen, da nur dann vergleichbare Untersuchungen gewährleistet sind. Eine hohe Bildmatrix mit Pixelgrößen von 0,5 bis 0,7 mm Kantenlänge ist wünschenswert. Für einige Sequenzen sind lange Akquisitionsdauern von deutlich über 5 Minuten für ein gutes Signal-zu-Rausch-Verhältnis notwendig. Deshalb sollten lieber weniger Sequenzen, die aber mit ausreichend langer Akquisitionsdauer, für gute Bildqualität geplant werden. Bei der 3D-FLASH-Sequenz sollte bei der präoperativen MRT das ganze Gelenk abgebildet werden, was eine sehr lange Messzeit bei dünnen effektiven Schichtdicken von 1-1,5 mm nach sich zieht. Postoperativ kann ein schmales Messvolumen (Slab) über das Transplantat gelegt werden, wodurch Zeit eingespart werden kann.

4.4.1. Vor Transplantation

4.5.1.1. Protonendichte-, T2-gewichtete Doppellecho TSE-Sequenz

Die Protonendichte-gewichtete Sequenz ist notwendig für die Beurteilung von eventuellen Begleitschäden wie Meniskusverletzungen oder Kreuzbandverletzungen.

4.5.1.2. T1-gewichtete 3D-FLASH GRE-Sequenz mit Fettunterdrückung

Die T1-gewichtete 3D-FLASH-Sequenz mit Fettsuppression ist in Kombination mit der T2-gewichteten TSE-Sequenz am sensitivsten für einen Knorpeldefekt. Bei Kondylendefekten sollte man eine sagittale Ausrichtung wählen, und bei femoropatellaren Defekten sollte eine axiale Ausrichtung gewählt werden. Hier sollte beachtet werden, dass die Sequenzdauer sehr lange werden kann.

4.5.1.3. T1-gewichtete SE-Sequenz

Hier ist der subchondrale Knochen und der Knorpel-Knochen-Übergang am besten zu beurteilen.

4.4.2. 3 Monate nach Transplantation

4.5.2.1. Protonendichte-, T2-gewichtete Doppellecho TSE-Sequenz

Hier sind sowohl Knorpel, Transplantat als auch Meniski gut beurteilbar.

4.5.2.2. T2-gewichtete TSE-Sequenz

Diese Sequenz sollte als Ersatz für die T1-gewichtete 3D-FLASH-Sequenz mit Fettsuppression verwendet werden, wenn hier starke Suszeptibilitätsartefakte auftreten sollten.

4.5.2.3. T1-gewichtete SE-Sequenz mit indirekter Arthrographie

Hierbei kann der subchondrale Knochen und der Knorpel-Knochen-Übergang sehr gut beurteilt werden. Für die indirekte Arthrographie wird Gd(DTPA)^{2-} i.v. in einer Konzentration von 0,16 mMol/kg Körpergewicht verabreicht. Anschließend sollte der Patient ca. 10 Minuten auf dem Hometrainer verbringen.

4.5.2.4. T1-gewichtete SE-Sequenz mit Fettunterdrückung

Diese Sequenz sollte nach der T1-gewichteten SE-Sequenz mit indirekter Arthrographie verwendet werden, um eventuelle Hypertrophie, das Bonding und den subchondralen Knochen besser beurteilen zu können. Hierbei muss mit einer sehr langen Sequenzdauer gerechnet werden.

4.4.3. 6 und 12 Monate nach Transplantation

4.5.3.1. Protonendichte-, T2-gewichtete Doppellecho TSE-Sequenz

Beste Beurteilung des Knorpels, des Transplantats und der Meniski.

4.5.3.2. T1-gewichtete 3D-FLASH GRE-Sequenz mit Fettunterdrückung

Hier gilt gleiches wie vor Transplantation (siehe 4.5.1.2.) Zusätzlich könnte man den Slab, der Transplantat und umgebenden Knorpel erfasst, befundorientiert schmälern. Sollten starke Suszeptibilitätsartefakte auftauchen, kann man ebenso wieder die T2-gewichtete TSE-Sequenz, wie in 4.5.2.2. beschrieben, als Ersatz verwenden.

4.5.3.3. T1-gewichtete SE-Sequenz mit indirekter Arthroskopie

Diese Sequenz sollte wie in 4.5.2.3. beschrieben verwendet werden.

4.5.3.4. T1-gewichtete SE-Sequenz mit Fettunterdrückung

Diese Sequenz sollte wie in 4.5.2.4. beschrieben verwendet werden.

5. Zusammenfassung

Bei größeren Knorpelschäden im Bereich des Kniegelenks hat sich heutzutage die autologe Chondrozytentransplantation als sinnvolle Behandlungsstrategie erwiesen, da nur durch sie wieder hyalinartiges Ersatzgewebe hergestellt werden kann. Wichtig für den Operateur in diesem Zusammenhang ist die Beurteilung des Transplantats auf den korrekten Übergang zwischen Transplantat und Knorpel (Bonding), eventuelle Hypertrophie oder Ablösung. Hierfür hat sich die Magnetresonanztomographie als sehr geeignet erwiesen. 19 Patienten wurden über 12 Monate, jeweils vor Transplantation, 6 Wochen nach, 12 Wochen nach, 6 Monate nach und 12 Monate nach Transplantation im Kernspintomographen untersucht. Um die bestmögliche Beurteilung des Knorpeldefekts und auch des Transplantats zu erreichen, wurden unterschiedliche Sequenzprotokolle benutzt. Hierzu zählten zum ersten Standard-Sequenzen für die Untersuchung des Knies wie Protonendichte- und T2-gewichtete Turbo-Spinecho-Sequenzen und T1-gewichtete Spinecho-Sequenzen. Zum zweiten wurde eine fett-supprimierte FLASH3D-Gradientenecho-Sequenz vor allem 6 und 12 Monate nach OP verwendet. Zum dritten kam eine T1-gewichtete fettsupprimierte Spinecho-Sequenz in Verbindung mit der indirekten Magnetresonanarthrographie 6 und 12 Monate nach Transplantation zum Einsatz. Zum vierten wurden FLASH2D- und wasserselektive FLASH2D-Sequenzen jeweils mit und ohne Magnetisierungstransfer-Präparation und diffusionsgewichtete PSIF-Sequenzen verwendet, um Auswirkungen der Reifung des Transplantats bei der MRT festzustellen. Für die Beurteilung der Transplantatdicke und des Bondings in der frühen postoperativen Phase eignet sich eine T2-gewichtete TSE-Sequenz am besten, da sie gegenüber der PD-Wichtung einen höheren Kontrast zwischen Knorpel und Gelenkflüssigkeit bietet und weniger anfällig gegenüber Suszeptibilitätsartefakten im Vergleich zu den Gradientenecho-Sequenzen ist, vor allem kurze Zeit nach OP (6- 12 Wochen). Jedoch sollte die PD-Wichtung vor OP nicht vergessen werden, da sie eventuelle Begleitschäden wie Kreuzbandrisse oder Meniskusschäden am besten darstellen kann. In der späteren Phase (6 bis 12 Monate nach Transplantation) können für die Beurteilung des Transplantats die fettsupprimierte FLASH3D-GRE-Sequenz und auch die T1-gewichtete SE-Sequenz in Verbindung mit der indirekten Arthroskopie eingesetzt werden. Die indirekte Arthroskopie bietet einen sehr hohen Kontrast zwischen Knorpel und umgebendem Gewebe. Die fettsupprimierte FLASH3D bietet eine hohe Auflösung und stellt den Knorpel ebenfalls hyperintens zum umgebenden Gewebe dar. Jedoch sind GRE-Sequenzen sehr anfällig für sogenannte Suszeptibilitätsartefakte, welche in der frühen postoperativen Phase oft durch

Metallabrieb, Fadenmaterial oder Blutauflagerungen entstehen können. Um den Reifegrad des Transplantats beurteilen zu können, wurde versucht, die Sequenzen mit Magnetisierungstransfer und die diffusionsgewichtete Sequenz quantitativ auszuwerten.

Knorpel weist einen relativ hohen MT-Effekt im Gegensatz zu Muskulatur und Fett auf. Die Ausbeute des MT-Effekts mit maximal 30% war bei einer Feldstärke von 1.5 Tesla bei dieser Arbeit jedoch sehr gering. Teilweise ist auch die Streuung der Ergebnisse so groß, dass sich zur Zeit eine Aussage über die Knorpelreife zu einem bestimmten Zeitpunkt bei einem individuellen Patienten nach Transplantation nicht machen lässt. Der relative MT-Effekt, welcher in Prozent angegeben werden kann, scheint sich jedoch innerhalb von 12 Monaten dem des originären Knorpels anzugleichen, was auf eine zunehmende Reifung des Transplantats hindeuten könnte

Bei der quantitativen Auswertung der diffusionsgewichteten Sequenz lässt sich bei dieser Arbeit keine Aussage über den Reifegrad des Transplantats machen. Es wurde festgestellt, dass die Streuung der Diffusionskoeffizienten so groß ist, sodass eine Aussage über den Reifegrad des Knorpeltransplantats nicht möglich ist, bedingt durch starke Artefakte bei den berechneten ADC-Bildern der diffusionsgewichteten PSIF-Sequenz.

Im Großen und Ganzen hat sich die Magnetresonanztomographie in dieser Arbeit als sehr sinnvoll bei der Nachuntersuchung der Knorpeltransplantate erwiesen, da mit ihr frühzeitig eine eventuelle Hypertrophie oder Ablösung des Chondrozytentransplantats zu erkennen ist. Daher ist die MRT für den Operateur die ideale Untersuchungsmodalität im Rahmen der autologen Chondrozytentransplantation, da dadurch die invasive Arthroskopie in den meisten Fällen vermieden werden kann.

6. Anhang

6.1. Programm zur Auswertung der diffusionsgewichteten Sequenzen

In diesem Anhangkapitel soll kurz auf den Aufbau des Computerprogrammes eingegangen werden, welches von mir im Rahmen dieser Arbeit entwickelt wurde, um MRT-Bilder, die mit einer diffusionsgewichteten Sequenz erstellt wurden, auszuwerten. Das Programm wurde mit Matlab[®] erstellt.

Bei der diffusionsgewichteten Sequenz entstanden hier 4 Bilder mit der gleichen Repetitionszeit (TR=28ms) und unterschiedlichen Diffusionsgewichtungsfaktoren b (0, 17, 67, 150). Hieraus sollte nun ein sogenanntes ADC (apparent diffusion coefficient) –Bild berechnet werden. Dabei wird aus den berechneten Diffusionskoeffizienten ein neues Intensitätsbild erzeugt. Dazu muss das Computerprogramm pixelweise die einzelnen entsprechenden Intensitätswerte der 4 Bilder neu berechnen. Diese jeweils 4 Intensitätswerte liegen idealerweise auf einer abfallenden exponentiellen Kurve, die mit der mathematischen Gleichung aus Gleichung 3 dargestellt werden können. Da aber nun nicht immer alle Werte genau auf dieser Kurve liegen, muss das Programm nun eine angepasste Kurve berechnen können.

In den folgenden Diagrammen soll ein Beispiel gegeben werden.

Gehen wir nun von Gleichung 3 aus:

$$\text{Signal} = S_0 \exp(-b D)$$

Hierbei ist D der Diffusionskoeffizient und b der Gradientenfaktor. Der Gradientenfaktor wurde vor der Sequenz festgelegt und gilt für alle diffusionsgewichteten Sequenzen. Signal ist die gemessene Intensität. Liegen nun die 4 Bilder vor, so kann man nun für jeden einzelnen Pixel den Diffusionskoeffizienten berechnen. Abbildung 34 zeigt an einem Beispiel, wie die Verteilung der 4 Intensitätswerte eines entsprechenden Pixels in den 4 diffusionsgewichteten Bildern aussehen könnte.

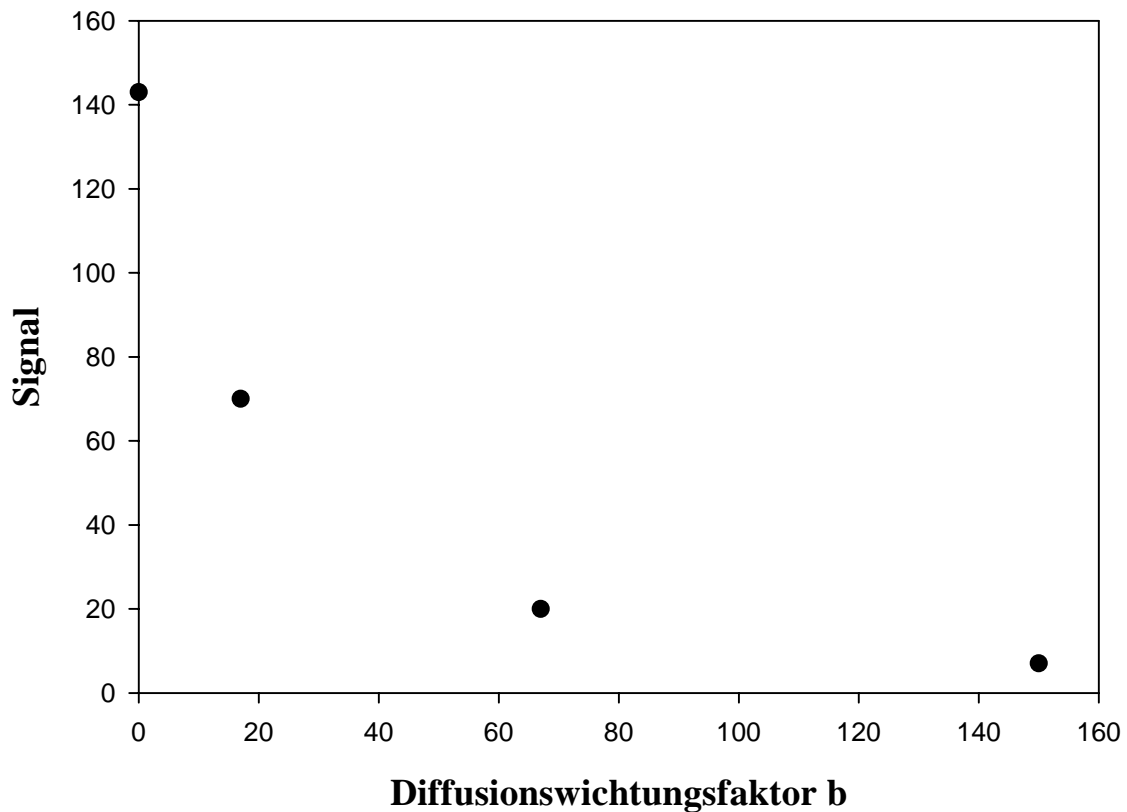


Abb. 34 : Intensitätswerte der einzelnen entsprechenden Pixel der diffusionsgewichteten Bilder.

Die Diffusionswichtungsfaktoren b betragen 0, 17, 67, 150 (siehe Tab. 6). Zu diesen Abschnitten auf der x – Achse wurden dann die Intensitätswerte M aus den einzelnen 4 Bildern ausgelesen. Wie man sehen kann, liegen die bestimmten Intensitätswerte nahezu auf einer exponentiell abfallenden Kurve. Da sie aber nicht immer ganz genau auf dieser idealen Kurve liegen, musste das Programm nun in der Lage sein, ein sogenanntes „Curvefitting“ vorzunehmen. Es berechnet also diejenige Kurve durch die 4 Punkte, bei der die geringste Abweichung vorliegt. Diese berechnete Kurve kann man in Abbildung 35 sehen.

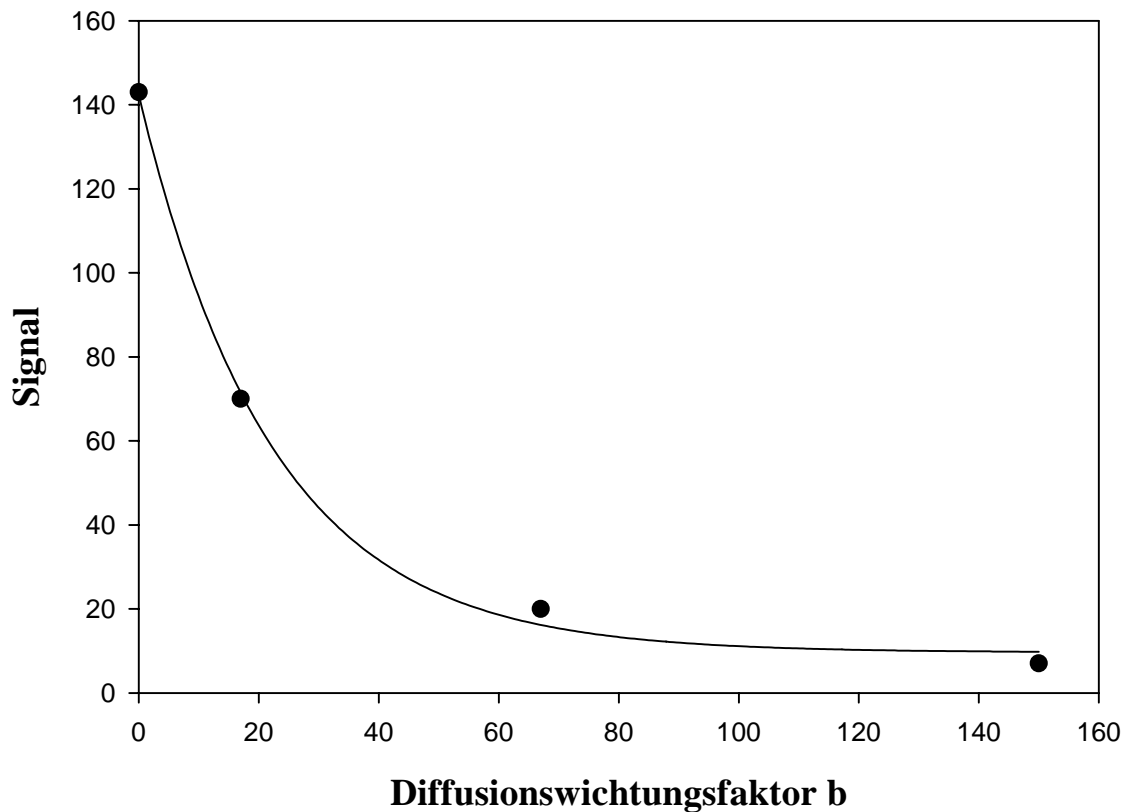


Abb. 35: Berechnete Kurve durch die einzelnen 4 Punkte (Curvefitting).

Als Grundlage für die exponentielle Gleichung gilt Gleichung 13: $\text{Signal} = S_0 \exp(-b D)$. Da nun durch die berechnete angepasste Kurve alle Werte außer dem Diffusionskoeffizienten bekannt sind, kann man nun die Gleichung nach D auflösen und somit den Diffusionskoeffizienten für diesen Pixel berechnen.

Abbildung 36 zeigt nun einen Bildausschnitt des Programms, nachdem die 4 diffusionsgewichteten Bilder in den Speicher eingelesen wurden.

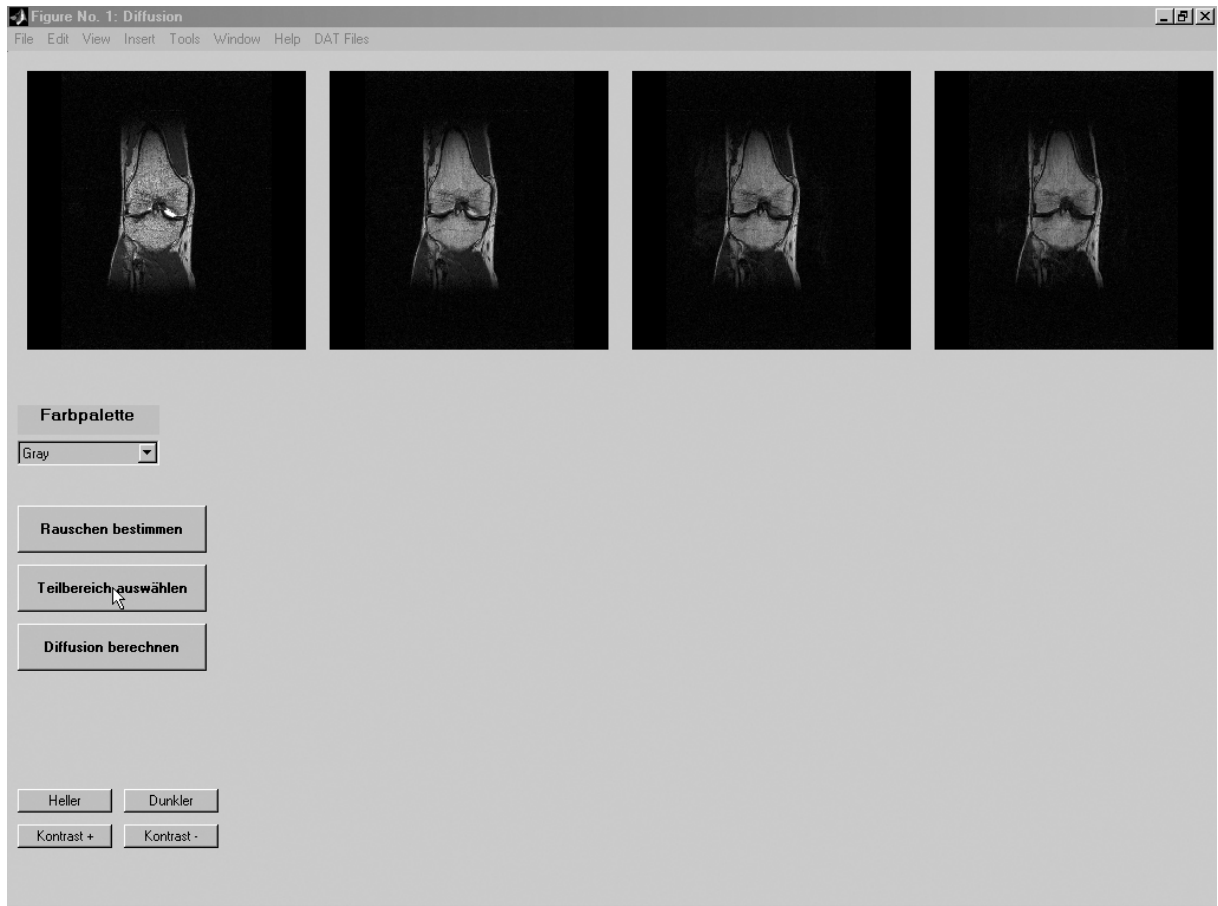


Abb. 36 : Bildausschnitt des Computerprogramms, nachdem die 4 Aufnahmen in den Speicher gelesen wurden.

Danach kann man dann den Teilbereich der Bilder auswählen, indem man eine rechteckige ROI (Region of Interest) zieht, wie man in Abbildung 37 sehen kann. Je größer die ROI gewählt wird, desto länger benötigt das Computerprogramm natürlich für die Berechnung des ganzen Bildausschnitts.

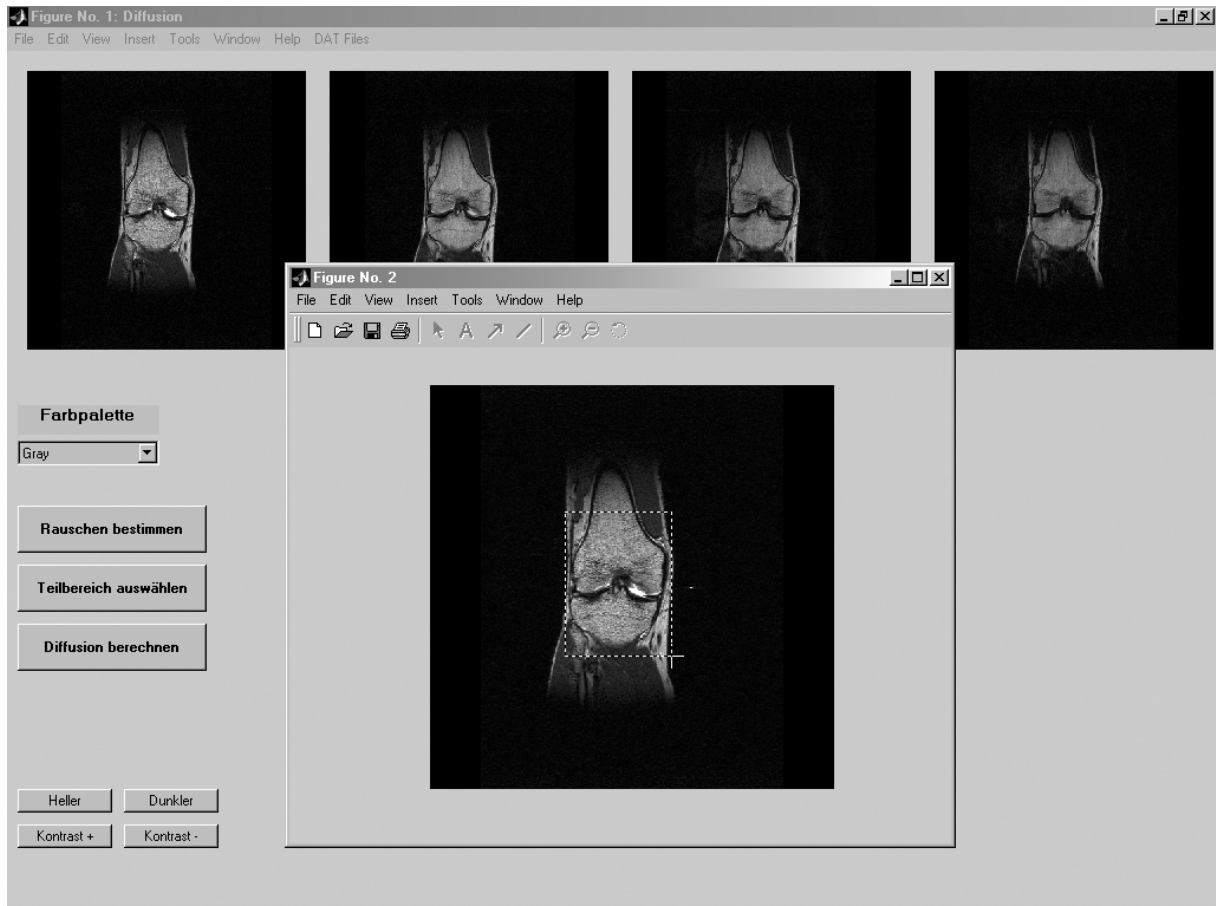


Abb. 37: Ziehen der ROI in „Figure No. 2“ im Computerprogramm.

Das Programm führt nun die Berechnung des Diffusionskoeffizienten für jeden einzelnen Pixel in den 4 Bildern durch und schreibt dann den Wert des jeweiligen Diffusionskoeffizienten in eine Matrix, die genau so groß ist, wie der vorher ausgewählte Bereich. Diese Matrix bildet nun die Grundlage für das Erstellen des neuen Intensitätsbildes. Das Computerprogramm gibt nun dieses Bild mit dazugehörigem Histogramm aus, wie man in Abbildung 38 sehen kann.

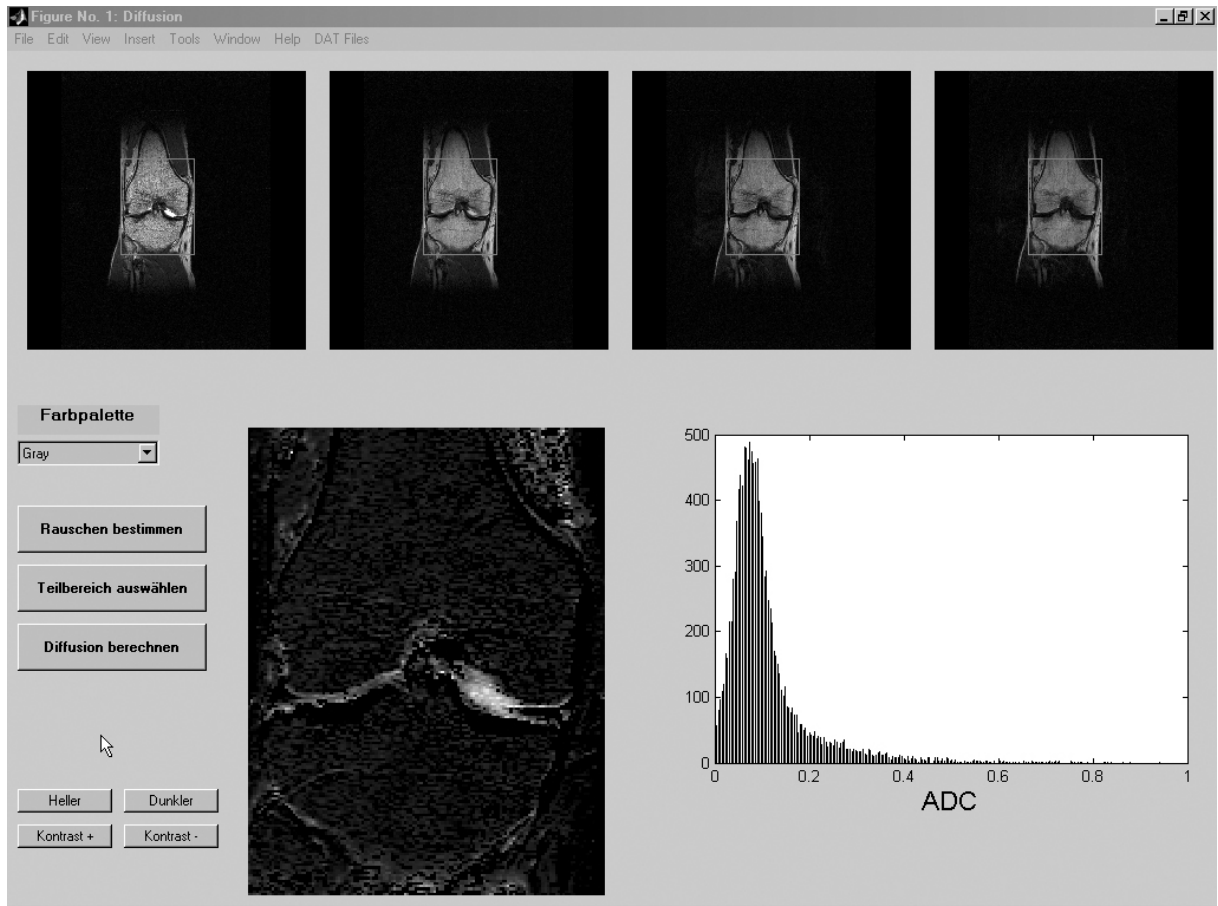


Abb. 38: Ausgabe des neuen Intensitätsbildes mit dazugehörigem Histogramm.

Dieses neue Intensitätsbild kann man nun als TIFF (Tagged image file format) –Bild abspeichern und weiterbearbeiten.

6.2. Abkürzungsverzeichnis

2D	2-dimensional
3D	3-dimensional
ACT	Autologe Chondrozytentransplantation
ADC	apparent diffusion coefficient
B	Diffusionswichtungsfaktor bzw. Gradientenfaktor
B_0	statisches Magnetfeld
D	Diffusionskoeffizient
Δ	Gradientendauer
DTPA	Diäthylentriaminpentaessigsäure
EPI	Echo planar imaging (Echoplanare Bildgebung)
EZM	Extrazelluläre Matrix
f_0	Resonanzfrequenz
FISP	fast imaging with steady state precession
FLASH	fast low angle shot
FSE	Fast-Spin-Echo
G	Gradient
γ	gyromagnetisches Verhältnis
GAG	Glucosaminoglycan
Gd	Gadolinium
Gd-DTPA	Gadolinium-DTPA
GRE	Gradientenecho
HF	Hochfrequenz
i.v.	intravenös
MR	Magnet-Resonanz
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MT	Magnetisierungs-Transfer
MTC	Magnetisierungs-Transfer-Kontrast
N	Stickstoff
P	bedingte Wahrscheinlichkeit
PD	Protonendichte
Ppm	Parts per million
PSIF	zeitlich umgekehrte FISP-Sequenz
RF	Radiofrequenz
ROI	Region Of Interest
SAR	Spezifische Absorptionsrate
SE	Spinecho
T	Tesla
T1	longitudinale Relaxationszeit
T2	transversale Relaxationszeit
T2*	transversale Relaxationszeit bei Magnetfeldinhomogenität
TE	Echozeit
TIFF	Tagged Image File Format
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo-Spin-Echo
Ω	Winkelgeschwindigkeit

7. Literaturverzeichnis

1. Aydelotte MB, Kuettner KE. Differences between subpopulations of cultured bovine articular chondrocytes. I. Morphology and cartilage matrix production. *Connect Tissue Res* 18: 205-222, 1988
2. Aydelotte MB, Kuettner KE. Heterogeneity of articular chondrocytes and cartilage matrix. In: *Cartilage degradation: Basic and clinical aspects*. Hrsg.: Woessner JF, Howell DS. New York, Marcel Dekker: 37-65, 2003
3. Balaban RS, Ceckler TL. Magnetization transfer contrast in magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 8: 116-137, 1992
4. Bradley WG, Stark DD. *Magnetic resonance imaging*. 2. Aufl. CV Mosby Company, St. Louis, 1992
5. Brittberg M, Faxen E, Peterson L. Carbon fiber scaffolds in the treatment of early knee osteoarthritis. A prospective 4-year followup of 37 patients. *Clin Orthop* 155-164, 1994
6. Burkart A, Imhoff AB. Diagnostic imaging after autologous chondrocyte transplantation. Correlation of magnetic resonance tomography, histological and arthroscopic findings. *Orthopade* 29: 135-144, 2000
7. Burstein D, Gray ML, Hartman AL, Gipe R, Foy BD. Diffusion of small solutes in cartilage as measured by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and imaging. *J Orthop Res* 11: 465-478, 1993
8. Dardzinski BJ, Mosher TJ, Li S, Van Slyke MA, Smith MB. Spatial variation of T2 in human articular cartilage. *Radiology* 205: 546-550, 1997
9. Disler DG. Fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-recalled MR imaging: assessment of articular and physeal hyaline cartilage. *Am J Roentgenol* 169: 1117-1123, 1997

10. Disler DG, McCauley TR, Kelman CG, Fuchs MD, Ratner LM, Wirth CR, Hospodar PP. Fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-echo MR imaging of hyaline cartilage defects in the knee: comparison with standard MR imaging and arthroscopy. *Am J Roentgenol* 167: 127-132, 1996
11. Disler DG, McCauley TR, Wirth CR, Fuchs MD. Detection of knee hyaline cartilage defects using fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-echo MR imaging: comparison with standard MR imaging and correlation with arthroscopy. *Am J Roentgenol* 165: 377-382, 1995
12. Eckstein F, Gavazzeni A, Sittek H, Haubner M, Losch A, Milz S, Englmeier KH, Schulte E, Putz R, Reiser M. Determination of knee joint cartilage thickness using three-dimensional magnetic resonance chondro-crassometry (3D MR-CCM). *Magn Reson Med* 36: 256-265, 1996
13. Eckstein F, Stammberger T, Pribsch J, Englmeier KH, Reiser M. Effect of gradient and section orientation on quantitative analysis of knee joint cartilage. *J Magn Reson Imaging* 11: 469-470, 2000
14. Eng J, Ceckler TL, Balaban RS. Quantitative ^1H magnetization transfer imaging in vivo. *Magn Reson Med* 17: 304-317, 1991
15. Erickson SJ, Waldschmidt JG, Czervionke LF, Prost RW. Hyaline Cartilage: truncation artifact as a cause of trilaminar appearance with fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-recalled sequences. *Radiology* 201: 260-264, 1996
16. Eyre DR, Wu JJ, Woods P. The cartilage-specific collagens: Structural studies. In: *Articular cartilage and osteoarthritis*. Hrsg.: Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC. New York, Raven Press: 119-131, 1992
17. Flechtenmacher J, Huch K, Thonar EJ, Mollenhauer JA, Davies SR, Schmid TM, Puhl W, Sampath TK, Aydelotte MB, Kuettner KE. Recombinant human osteogenic protein 1 is a potent stimulator of the synthesis of cartilage proteoglycans and collagens by human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 39: 1896-1904, 1996

18. Flugge LA, Miller-Deist LA, Petillo PA. Towards a molecular understanding of arthritis. *Chem Biol* 6: R157-R166, 1999
19. Frank LR, Brossmann J, Buxton B, Resnick D. MR imaging truncation artifacts can create a false laminar appearance in cartilage. *Am J Roentgenol* 168: 547-554, 1997
20. Freeman MAR. Adult articular cartilage. Pitman Medical, Turnbridge, 1979
21. Fritz J. Techniken der autologen Chondrozytentransplantation. In: *Praxisleitfaden der Knorpelreparatur*. Hrsg.: Fritz J, Aicher WK, Eichhorn HJ. Berlin, Springer-Verlag: 85-95, 2003
22. Grönwäller EF, Pereira PL, Schick P, Fritz J, Gaissmaier C, Krackhardt T, Claussen CD. Erste Erfahrungen der MR-Tomographie autologer Knorpelzelltransplantate. *Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 172: 126, 2000
23. Haase A, Frahm J, Matthaei D. FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip angle pulses. *J Magn Reson* 67: 258-66, 1986
24. Hajnal JV, Baudouin J, Oatridge A, Young IR, Bydder GM. Design and implementation of magnetization transfer pulse sequences for clinical use. *J Comput Assist Tomogr* 16: 7-18, 1992
25. Hayes CW, Conway WF. Evaluation of articular cartilage: radiographic and cross-sectional imaging techniques. *Radiographics* 12: 409-428, 1992
26. Hayes CW, Sawyer RW, Conway WF. Patellar cartilage lesions: in vitro detection and staging with MR imaging and pathologic correlation. *Radiology* 176: 479-483, 1990
27. Hunziker EB. Articular cartilage structure in humans and experimental animals. In: *Articular cartilage and osteoarthritis*. Hrsg.: Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC. New York, Raven Press: 183-199, 1992

28. Imhof H, Sulzbacher I, Grampp S, Czerny C, Youssefzadeh S, Kainberger F. Subchondral bone and cartilage disease: a rediscovered functional unit. *Invest Radiol* 35: 581-8, 2000.
29. Kim DK, Ceckler TL, Hascall VC, Calabro A, Balaban RS. Analysis of water-macromolecule proton magnetization transfer in articular cartilage. *Magn Reson Med* 29: 211-215, 1993
30. Knauss R, Schiller J, Fleischer G, Karger J, Arnold K. Self-diffusion of water in cartilage and cartilage components as studied by pulsed field gradient NMR. *Magn Reson Med* 41: 285-292, 1999
31. Kowalchuk RM, Kneeland JB, Dalinka MK, Siegelman ES, Dockery WD. MRI of the knee: value of short echo time fast spin-echo using high performance gradients versus conventional spin-echo imaging for the detection of meniscal tears. *Skeletal Radiol* 29: 520-524, 2000
32. Kuettner KE, Thonar EJ, Aydelotte MB. Modern aspects of articular cartilage biochemistry. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 95: 436-447, 1989
33. Le Bihan D. Magnetic resonance imaging of perfusion. *Magn Reson Med* 14: 283-292, 1990
34. Link TM, Lindner N, Haeussler M, Reimer P, Allkemper T, Jerosch J, Peterfy C, Majumdar S, Peters PE. Artificially produced cartilage lesions in small joints: detection with optimized MRI-sequences. *Magn Reson Imaging* 15: 949-956, 1997
35. Maas R, Kooijman H, Heller M, Langkowski HJ, Grabbe E, Bücheler E. Risiken und Bildartefakte in der MRT (1,5 Tesla) durch metallische Fremdkörper. Untersuchungen an Phantomen und 60 Patienten. *Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 147: 365-374, 1987
36. Maroudas A, Kuettner KE. *Methods in cartilage research*. London, Academic Press, 1990

37. Messner K, Maletius W. The long term prognosis for severe damage to weight bearing cartilage in the knee. *Acta Orthop Scand* 67: 165-168, 1996
38. Mink JH, Levy T, Crues JV, III. Tears of the anterior cruciate ligament and menisci of the knee: MR imaging evaluation. *Radiology* 167: 769-774, 1988
39. Mollenhauer J, Aurich M. Grundlegendes zum Gelenkknorpel. In: *Praxisleitfaden der Knorpelreparatur*. Hrsg.: Fritz J, Aicher WK, Eichhorn HJ. Berlin, Springer-Verlag: 3-10, 2003
40. Najl L, Trampel R, Ngwa W, Knauss R, Schiller J, Arnold K. Study of diffusion in cartilage by the "PFG" (pulsed-field gradient NMR) technique. *Z Med Phys* 11: 179-186, 2001
41. Nehrer S, Spector M, Minas T. Tissue retrieved from revised articular cartilage repair procedures reflects mechanisms of failure. Presented at the Annual Meeting of the American Academy of Orthopedic Surgeons, San Francisco, CA 1997
42. New PFJ, Rosen BR, Brady TJ, Buonanno FS, Kistler JP, Burt CT, Hinshaw WS, Newhouse JH, Pohost GM, Taveras JM. Potential hazards and artifacts of ferromagnetic and nonferromagnetic surgical and dental materials and devices in nuclear magnetic resonance imaging. *Radiology* 147: 139-148, 1983
43. Niemi PT, Komu ES, Koskinen SK. Tissue specificity of low-field-strength magnetization transfer contrast imaging. *J Magn Reson Imaging* 2: 197-201, 1992
44. Oppelt A, Graumann R, Barfuß H, Fischer H, Hartl W, Schajor W. FISP: eine neue schnelle Pulssequenz für die Kernspintomographie. *Electromedica* 54: 15-8, 1986
45. Peterfy CG, Genant HK. Emerging applications of magnetic resonance imaging in the evaluation of articular cartilage. *Radiol Clin North Am* 34: 195-213, 1996

46. Peterfy CG, Majumdar S, Lang P, van Dijke CF, Sack K, Genant HK. MR imaging of the arthritic knee: improved discrimination of cartilage, synovium, and effusion with pulsed saturation transfer and fat-suppressed T1-weighted sequences. *Radiology* 191: 413-419, 1994
47. Peterfy CG, van Dijke CF, Janzen DL, Gluer CC, Namba R, Majumdar S, Lang P, Genant HK. Quantification of articular cartilage in the knee with pulsed saturation transfer subtraction and fat-suppressed MR imaging: optimization and validation. *Radiology* 192: 485-491, 1994
48. Peterson L. Autologous chondrocyte transplantation: 2-10 year follow-up in 219 patients. Annual Meeting of the American Academy of Orthopedic Surgeons, New Orleans, 1998
49. Potter HG, Linklater JM, Allen AA, Hannafin JA, Haas SB. Magnetic resonance imaging of articular cartilage in the knee. An evaluation with use of fast-spin-echo imaging. *J Bone Joint Surg Am* 80: 1276-1284, 1998
50. Pykett IL, Newhouse JH, Buonanno FS, Brady TJ, Goldman MR, Kistler JP, Pohost GM. Principles of nuclear magnetic resonance imaging. *Radiology* 143: 157-168, 1982
51. Quirk ME, Letendre AJ, Ciottono RA, Lingley JF. Anxiety in patients undergoing MR imaging. *Radiology* 170: 463-466, 1989
52. Ramm B, Semmler W, Laniado M. Einführung in die MR-Tomographie. Ferdinand Enke Verlag, 1986
53. Rubenstein JD, Kim JK, Morova-Protzner I, Stanchev PL, Henkelman RM. Effects of collagen orientation on MR imaging characteristics of bovine articular cartilage. *Radiology* 188: 219-226, 1993
54. Rubin DA, Kneeland JB, Listerud J, Underberg-Davis SJ, Dalinka MK. MR diagnosis of meniscal tears of the knee: value of fast spin-echo vs conventional spin-echo pulse sequences. *Am J Roentgenol* 162: 1131-1135, 1994

55. Schenk RK, Eggli PS, Hunziker EB. Articular cartilage morphology. In: Articular cartilage biochemistry. Hrsg.: Kuettner KE, Schleyerbach R, Hascall VC. New York, Raven Press: 3-22, 1986
56. Schick F. Pulsed magnetization transfer contrast MRI by a sequence with water selective excitation. *J Comput Assist Tomogr* 20: 73-79, 1996
57. Seo GS, Aoki J, Moriya H, Karakida O, Sone S, Hidaka H, Katsuyama T. Hyaline cartilage: in vivo and in vitro assessment with magnetization transfer imaging. *Radiology* 201: 525-530, 1996
58. Shellock FG. Biological effects on MRI: a clean safety record so far. *Diagnostic Imaging*, February: 96-101, 1987
59. Sequenztechniken. In: *Applikations-Handbuch Magnetom Sonata*. Hrsg.: Siemens AG, Medical Solutions, Kernspintomographie: B.1-1-B.6-13, 2001
60. Steinbach K. Von der Biopsie zur Zellkultur - Die ACT aus der Sicht eines Arzneimittelherstellers. In: *Praxisleitfaden der Knorpelreparatur*. Hrsg.: Fritz J, Aicher WK, Eichhorn HJ. Berlin, Springer-Verlag: 11-24, 2003
61. Steinbach LS, Palmer WE, Schweitzer ME. Special focus session. MR arthrography. *Radiographics* 22: 1223-1246, 2002
62. Stejskal E, Tanner J. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Physiol* 42: 288-292, 1965
63. Stryer L. *Biochemie*. Braunschweig, Vieweg-Verlag, 1987
64. Uhl M, Herget G, Althoefer C. Magnetresonanztomographie (MRT) des hyalinen Gelenkknorpels. *Arthroskopie* 14: 109-113, 2001

65. Vahlensieck M, Dombrowski F, Leutner C, Wagner U, Reiser M. Magnetization transfer contrast (MTC) and MTC-subtraction: enhancement of cartilage lesions and intracartilaginous degeneration in vitro. *Skeletal Radiol* 23: 535-539, 1994
66. Vahlensieck M, Gieseke J, Traber F, Schild H. Magnetization transfer contrast (MTC)-- which is the most MTC-sensitive MRI sequence?. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 169: 195-197, 1998
67. Vahlensieck M, Traber F, Schild H. Magnetization transfer contrast imaging (MTC): its fundamentals, technics and applications. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 169: 3-10, 1998
68. Wolff SD, Balaban RS. Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magn Reson Med* 10: 135-144, 1989
69. Wolff SD, Chesnick S, Frank JA, Lim KO, Balaban RS. Magnetization transfer contrast: MR imaging of the knee. *Radiology* 179: 623-628, 1991
70. Xia Y, Farquhar T, Burton-Wurster N, Vernier-Singer M, Lust G, Jelinski LW. Self-diffusion monitors degraded cartilage. *Arch Biochem Biophys* 323: 323-328, 1995
71. Yang X. Magic-Angle effect in magnetic resonance imaging of articular cartilage. *Invest Radiol* 35: 602-621, 2000
72. Yao L, Gentili A, Thomas A. Incidental magnetization transfer contrast in fast spin-echo imaging of cartilage. *J Magn Reson Imaging* 6: 180-184, 1996

8. Danksagung

Die hier vorliegende Dissertationsarbeit entstand in der Abteilung für Radiologische Diagnostik der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen am Lehrstuhl von Herrn Prof. Dr. Claus D. Claussen.

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Fritz Schick für die freundliche Überlassung des Themas und für die Betreuung desselben in seiner immer freundlichen und hilfsbereiten Art.

Mein größter Dank gilt Herrn Dr. Eckart Grönwäller. Sein Perfektionismus und seine immer neuen Ideen in bezug auf die Auswertung der Arbeit konnten mich sehr motivieren.

Ganz besonders muss ich auch Herrn Dipl. Phys. Jürgen Machann sowie Herrn Dipl. Phys. Günter Steidle danken, die bei der Erstellung des Bildauswertungsprogramms immer ein offenes Ohr und viele gute Tipps hatten.

Mein letzter Dank gilt meiner Verlobten Andreja Horvat für die mentale Unterstützung während dieser Arbeit und meiner Mutter Helma Müller für die Korrekturlesung.

9. Lebenslauf

- Name: Christian Matthias Müller
- Geboren: 13. März 1976 in Böblingen
- Eltern: Walter Müller
Helma Müller, geb. Bacherle
- 1982-1986: Grundschule in Magstadt
- 1986-1995: Gymnasium Unterrieden in Maichingen
- 1995: Abitur
- 1995-1996: Zivildienst im Rettungsdienst in Böblingen
- 1996-2003: Universität zu Tübingen: Studiengang Humanmedizin
- 1999: Famulatur in der unfallchirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Böblingen
- 2000: Famulatur in der Praxis Dr. Sauer in Sindelfingen (Kinderheilkunde und Allergologie)
- 2001: Famulatur in der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Böblingen
- 2001: Famulatur in der radiologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Böblingen
- 1999: Bestehen der ärztlichen Vorprüfung
- 2001: Bestehen des ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
- 2002: Bestehen des zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
- 20.05.2003: Bestehen des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
- Juli 2003: Beginn des AIP's in der Radiologischen Diagnostik (Sektion für experimentelle Radiologie) an dem Universitätsklinikum Tübingen