

Aus dem Zentrum für Muskuloskeletale Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum

DISSERTATION

**Entwicklung eines Polymethylmethacrylatzementes für die
magnetresonanztomografisch gestützte, interventionelle
Anwendung in offenen MRT-Systemen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

René Schilling

aus Brandenburg an der Havel

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. H.-J. Bail
2. Priv.-Doz. Dr. med. K. Krüger
3. Prof. Dr. K. Dresing

Datum der Promotion: 05.02.2010

Gewidmet meiner Familie, die mich immer auf meinem Weg begleitet und unterstützt hat und mir dieses Maß an Bildung ermöglichte.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	7
1.1	MRT-Grundlagen	7
1.2	Knochenersatzwerkstoffe	9
1.3	PMMA-Knochenzemente	10
1.4	Anwendung von PMMA-Zementen in Vertebroplastie und Kyphoplastie	12
1.5	Studienziel	13
2	MATERIAL UND METHODIK	14
2.1	Material	14
2.1.1	Der Knochenzement BonOs [®]	14
2.1.2	MRT-Kontrastmittel	15
2.1.2.1	Gadolinium-DOTA (Dotarem [®])	15
2.1.2.2	Eisen-(II/III)-Oxid-Nanopartikel (Endorem [™])	18
2.1.2.3	Mangafodipir-Trinatrium (Teslascan [™])	19
2.1.2.4	Mangan-(II)-Chlorid-4-Hydrat	21
2.1.2.5	Trägerlösung	22
2.1.3	Das MRT-Gerät	22
2.1.4	Die MRT-Sequenzen	22
2.1.5	Geräte zur Materialtestung der Zementproben	24
2.1.6	Weitere Materialien	24
2.2	METHODE	25
2.2.1	Hydrierung des Knochenzementes	25
2.2.2	Herstellung der Lösungen und Zementproben	26
2.2.3	Evaluation der Messungen	29
2.2.4	Ermittlung des Homogenitätskoeffizienten	29
2.2.5	Reduktion der additiven Kontrastmittellösung	33

2.2.6	Die interaktive, zeitlich optimierte Sequenz	35
2.2.7	Kontrast zwischen Zement und Knochen ($CNR_{\text{cement/bone}}$)	36
2.2.8	Mikroskopische Beurteilung der Zementproben	38
2.2.9	Bestimmung der Flüssigkeitsabgabe des modifizierten Zementes	38
2.2.10	Mangannachweis in der Umgebungsmatrix der Mangan-Zemente	38
2.2.11	Materialtests des modifizierten PMMA-Zements	39
2.2.11.1	Anmischen	40
2.2.11.2	4-Punkt-Biegemessung (Biegefestigkeit und Biegemodul)	40
2.2.11.3	Druckfestigkeit	41
2.2.11.4	Viskosität	42
2.2.11.5	Temperatur und Aushärtungszeit	42
3	ERGEBNISSE	44
3.1	Hydrierung des Knochenzementes	44
3.2	Messergebnisse der Lösungen	46
3.2.1	SNR der Gd-DOTA-Lösungen	46
3.2.2	SNR der Eisen-(II/III)-Oxid-Nanopartikel-Lösungen	47
3.2.3	SNR der Mangafodipir-Trinatrium-Lösungen	48
3.2.4	SNR der Mangan-(II)-Chlorid-4-Hydrat-Lösungen	49
3.3	Messergebnisse der Zementproben	50
3.3.1	SNR der Gd-DOTA-Zemente	50
3.3.2	SNR der Eisen-(II/III)-Oxid-Nanopartikel-Zemente	51
3.3.3	SNR der Mangafodipir-Trinatrium-Zemente	53
3.3.4	Mangan-(II)-Chlorid-4-Hydrat-Zemente	54
3.4	Abhängigkeit des Zement-Signals vom Flüssigkeitszusatz	56
3.5	Signale der Zementproben in der zeitlich optimierten Sequenz	59
3.6	Kontrast von Zement und Knochen	61
3.7	Mikroskopische Auswertung der Zementproben	68

3.8	Bestimmung des Flüssigkeitsverlustes der Zementproben	69
3.6	Ergebnisse des Mangannachweises in der Umgebungsmatrix	70
3.9	Ergebnisse der Materialtests des modifizierten PMMA-Zementes	72
3.9.1	4-Punkt-Biegemessung (Biegefestigkeit und Biegemodul)	72
3.9.2	Ergebnisse der Druckfestigkeitstests der Zementproben	73
3.9.3	Ergebnisse der Viskositätsmessungen der Zementproben	74
3.9.4	Ergebnisse der Messungen von Temperatur und Aushärtungszeit	75
4	DISKUSSION	77
4.1	Die Beurteilung des Zementsignals	77
4.2	Die Beurteilung der Materialeigenschaften des modifizierten PMMA-Zementes	80
5	ZUSAMMENFASSUNG	83
6	LITERATURVERZEICHNIS	85
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	92
8	DANKSAGUNG	94
9	LEBENS LAUF	95

1 Einleitung

1.1 MRT-Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie hat sich seit Beginn ihrer Entwicklung in den 70er Jahren als eine bedeutende diagnostische Methode etabliert. Die bereits 1946 von Purcell und Bloch entdeckte kernmagnetische Resonanz, wurde erstmalig 1973 von Paul C. Lauterbur genutzt, um zweidimensionale Bilder von Strukturen aufzubauen. Durch die Einführung sogenannter Gradienten, die die Stärke des Magnetfeldes veränderten und einer Analyse der zurückgesendeten Radiowellen, konnte deren Ursprung genau lokalisiert werden. Sir Peter Mansfield entwickelte die Ausnutzung von Gradienten im Magnetfeld weiter. Beide erhielten auf Grund ihrer Entdeckungen in bezug auf die „Abbildung mit Magnetresonanz“ 2003 den Nobelpreis für Medizin. Heute ermöglicht diese Technik die Darstellung von Weichgewebe mit hoher Detail- und Kontrastauflösung ohne Strahlenexposition. Neben statischen Aufnahmen des Bewegungsapparates, des Nervensystems, des Abdomens und des kardiovaskulären Systems werden auch dynamische und funktionelle Untersuchungen immer häufiger durchgeführt [2,3,4,5,6,7]. Auch als bildgebendes Verfahren bei interventionellen Eingriffen kommt die MRT mehr und mehr zum Einsatz [8,9,10,11,12]. Diese Entwicklung geht einher mit einer Vielzahl an unterschiedlichen Sequenzen und Aufnahmetechniken, die zur Darstellung der zu untersuchenden Strukturen genutzt werden können [13]. Im Gegensatz zu den intuitiv verständlichen Korrelationen zwischen Dichte und Helligkeit in der Röntgen- oder CT-Darstellung ist die MR-Bildgebung physikalisch komplexer. Die Grundlage der MRT-Technik bildet die kernmagnetische Resonanz. Atomkerne, die eine ungerade Anzahl von Protonen oder Neutronen aufweisen, besitzen einen Eigendrehimpuls, der auch als Kernspin bezeichnet wird. Durch die Rotation der Kerne werden auch deren Ladungen bewegt und damit ein elektrischer Strom erzeugt. Somit wird in der Umgebung eines rotierenden Kerns ein elektromagnetisches Feld induziert. Für die medizinische Bildgebung spielt der Wasserstoff, dessen Kern aus einem Proton besteht eine bedeutende Rolle, da dieses das häufigste Element im menschlichen Körper ist und über den beschriebenen Eigendrehimpuls verfügt. Unter natürlichen Bedingungen sind die Wasserstoffkerne im Körper ungerichtet, so dass sich ihre magnetischen Momente gegeneinander aufheben. Werden die Wasserstoffkerne einem starken magnetischen Feld (B_0) ausgesetzt, so wird ein Anteil der Rotationsachsen entlang der Feldlinien ausgerichtet. Die magnetische Kraft des Hauptmagnetfeldes wird durch die magnetische Flussdichte (B) in Tesla [T] angegeben. In der klinischen Anwendung werden möglichst homogene, statische Magnetfelder im Hochfeldbereich mit einer Flussdichte von 1,0-3,0 Tesla verwendet. Diese

homogenen Hauptmagnetfelder werden überwiegend durch geschlossene Tunnelsysteme erzeugt. Jedoch gibt es auch Geräte die „offen“ konstruiert sind. Meist handelt es sich um Niederfeld-MRT-Geräte deren magnetische Flussdichten deutlich unter 1 Tesla liegt. Neuere oMRT-Geräte verfügen jedoch auch über statische Magnetfelder mit einer Flussdichte im Hochfeldbereich von 1-1,5 Tesla. Hier seien beispielhaft das Panorama HFO (Philips Healthcare, Best, Niederlande) und das Magnetom Espree (Siemens Healthcare, Deutschland) zu nennen, wobei das Panorama HFO in der Art eines „Double Donut“ mit vertikalem Magnetfeld-Design konstruiert wurde und das Magnetom Espree dagegen als ein „Open-Bore“ MR-System mit einem sehr kurzen Tunnel (125 cm). Abhängig von der magnetischen Flussdichte des Hauptmagnetfeldes ist die Rotationsgeschwindigkeit der Spins, die sich mit zunehmender Flussdichte erhöht. Die auch als Präzessionsfrequenz (ω_0) bezeichnete Rotationsbewegung kann über die Larmor-Gleichung ($\omega_0 = \gamma B_0$) berechnet werden. Dabei entspricht γ dem sogenannten gyromagnetischen Verhältnis, welches für Protonen (Wasserstoff) 42,6 MHz / T beträgt [14]. Wird nun ein Hochfrequenzpuls gleich der Larmorfrequenz des zu untersuchenden Gewebes eingestrahlt, kommt es zu einem Resonanzeffekt und einer Energieaufnahme des Systems. Die Vektoren der durch das B_0 -Feld ausgerichteten Spins werden aus der als Längsmagnetisierung (M_z) bezeichneten Position in die transversale Ebene bzw. Quermagnetisierung (M_{xy}) überführt. Wird der Hochfrequenzpuls abgeschaltet, richten sich die Spins wieder entlang des statischen B_0 -Feldes aus, wobei ein Teil der zuvor aufgenommenen Energie als Signal wieder abgegeben wird. Das Signal wiederum kann detektiert werden und über die Signalstärke können Rückschlüsse auf die Protonenmenge und auch -dichte gezogen werden. Diese auf Resonanz beruhende Technik stellt die Grundlage der MRT-Bildgebung dar [15]. Um Schnittbilder (Tomogramme) zu erhalten müssen die empfangenen Signale räumlich zugeordnet werden. Durch ein weiteres Spulensystem wird das homogene B_0 -Feld mit einem Gradientenfeld überlagert, so dass die statische Feldstärke jeweils zu 2 Raumrichtungen hin abnimmt oder ansteigt. Über diese lokale Magnetfeldänderung wird die Larmor-Frequenz der einzelnen Spins verändert und die empfangenen Signale können entlang der Achse im Raum zugeordnet werden. Dies wird auch als Frequenzkodierung bezeichnet und dient zur planaren Schichtselektion. Kurz nach Einstrahlung des HF-Pulses sind alle angeregten Protonen der Schicht in Phase. Nun wird für kurze Zeit ein weiterer Gradient in die dritte Raumrichtung geschaltet. Es kommt zu einer Beschleunigung der Präzession entsprechend der Magnetfeldstärke entlang des Gradienten. Nach dem Abschalten des Gradienten besitzen alle angeregten Protonen wieder dieselbe Präzessionsfrequenz. Durch die kurzzeitige Frequenzänderung, die durch den Gradienten hervorgerufen wurde, befinden sich die Protonen nun nicht mehr in Phase. Dies resultiert in einem zeitlich verzögerten Eintreffen des

Signals an der Empfängerspule. Dieser Schritt wird auch als Phasenkodierung und der Gradient als Phasenkodiergradient bezeichnet. Somit können auch die empfangenen Signale entlang der dritten Raumachse zugeordnet werden. Zusammenfassend lässt sich jedes Signal anhand der Frequenz und des zeitlichen Eintreffens am Empfänger einem Volumenelement im Raum zuordnen [15]. Über die Steilheit der Gradienten, die Frequenzbreite des HF-Pulses und die Zahl der Phasenkodierschritte lässt sich die Kantenlänge der Raumelemente (Voxel) modulieren. Jedoch kann die Auflösung nicht beliebig erhöht werden. Die Anzahl der für die Bildgebung rekrutierbaren Protonen innerhalb des Volumenelementes limitieren die Auflösung, da mit abnehmender Zahl innerhalb des Voxels das Bild signal- und kontrastärmer wird. Aus diesen Grundprinzipien der MRT-Technik geht hervor, dass eine Visualisierung gleich welchen Materials oder Gewebes ohne frei rotierende Wasserstoffkerne nicht möglich ist. Da der zu visualisierende PMMA-Zement in der MRT-Bildgebung nicht darstellbar ist, stehen pro Volumenelement nur ungenügend frei rotierende Wasserstoffkerne zur Verfügung. Daher muss ein Ziel der Zementmodifikation sein die Anzahl der Wasserstoffkerne pro Volumenelement zu erhöhen.

1.2 Knochenersatzwerkstoffe

Bereits in der Mitte des vorigen Jahrhunderts hatte man versucht Knochendefekte durch Knochentransplantationen zur Ausheilung zu bringen. Zunächst wurden autologe Transplantate verwendet und später heterologe Knochenverpflanzungen durchgeführt [16]. In Deutschland wurde im Jahre 1821 durch P. v. Walter die erste erfolgreiche autologe Knochentransplantation beschrieben. Die erste erfolgreich durchgeführte und dokumentierte allogene Transplantation wurde 1879 von Sir William MacEwen durchgeführt [17]. Seit Mitte der 60er Jahre wurde verstärkt an der Entwicklung von Substanzgruppen geforscht, die an Stelle von autogenem Knochen zur Defektauffüllung eingesetzt werden können. Besonders in den letzten Jahren ist die Anzahl der anwendbaren Substanzen stark gestiegen. Das Spektrum der einzusetzenden Materialien reicht dabei von der Metallspungiosa, über in flüssiger Form vorliegende, niedermolekulare Knochenwachstumsfaktoren, bis hin zu vielfältigen Kombinationen verschiedener Ersatzwerkstoffe. Eine Klassifikation der Substanzen scheint in Anbetracht der Heterogenität der Materialien und Materialkombinationen schwierig [18]. Letztlich wurde eine Einteilung nach den Ausgangsverbindungen bzw. dem Herstellungsverfahren vorgenommen.

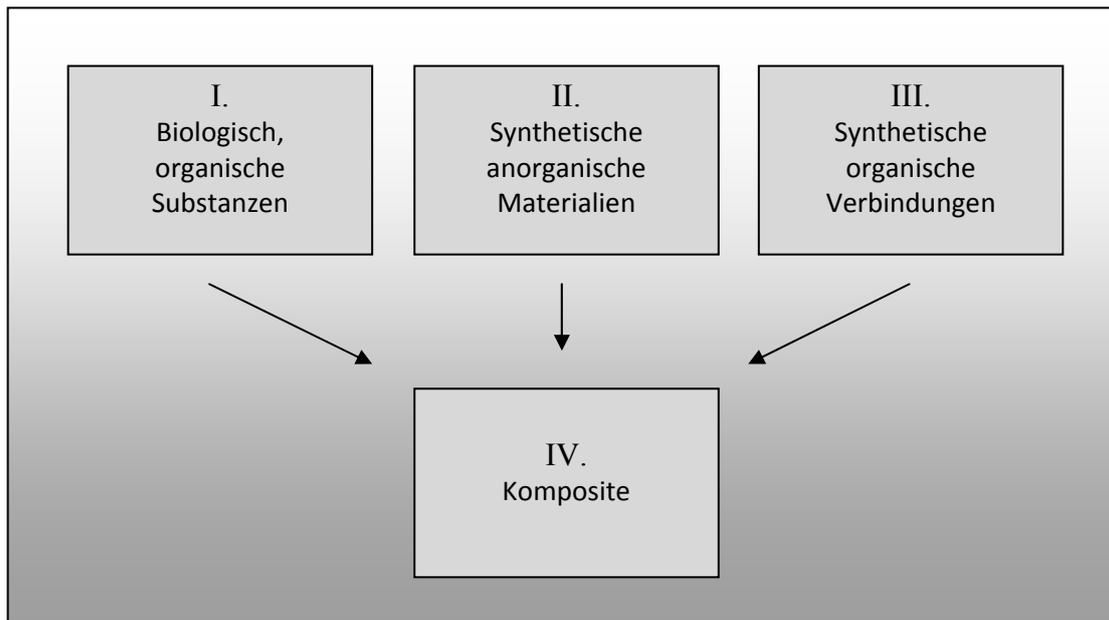


Abbildung 1: Einteilung der Knochenersatzmaterialien (nach Rueger 1998)

Nach der in *Abbildung 1* aufgeführten Einteilung zählen zu den biologischen, organischen Substanzen die Knochenmatrixes, Knochenmatrixextrakte, Knochenwachstumsfaktoren, sowie chemotaktische proliferative und induktive nicht knochenspezifische Faktoren. Auch die synthetischen, anorganischen Verbindungen werden in fünf Untergruppen unterteilt. Dazu gehören monophasische, synthetische Verbindungen aus Pulvern, Hydroxylapatitkeramikanaloga aus Korallen, Hydroxylapatitkeramiken aus bovinem Knochen, mehrphasische Kalziumphosphatkeramiken und Glaskeramiken, sowie kalziumphosphathaltige Knochenzemente. Die Substanzen der Klasse III werden nach den enthaltenen Polymerverbindungen in Polyester, Polyaminosäuren, Polyanhydride, Polyorthoester und Polyphosphazene unterteilt. Die Klasse IV (Komposite) wird aus Mischungen der Substanzen der Klassen I bis III gebildet und nicht weiter unterteilt. Wie bereits die Einteilung erahnen lässt, so ist auch die Menge an neu entwickelten oder bereits auf dem Markt befindlichen Knochenersatzwerkstoffen nahezu inflationär. Eine wichtige Rolle spielen daher immer noch autogene Transplantate und PMMA-Knochenzemente [19].

1.3 PMMA-Knochenzemente

Die synthetische Grundsubstanz Polymethylmethacrylat (PMMA) wurde erstmals durch den Chemiker Otto Röhm 1902 beschrieben. Der von ihm entwickelte Kunststoff PMMA, besser bekannt unter der Bezeichnung Plexiglas[®], fand seither vielseitigen Einsatz in den

unterschiedlichsten industriell gefertigten Produkten. In der Orthopädie bzw. Unfallchirurgie werden PMMA-Knochenzemente beim Einsetzen von Endoprothesen verwendet, um eine möglichst hohe Primärstabilität zwischen Prothesenoberfläche und Knochen zu schaffen [20]. In den letzten Jahren etablierte sich die Anwendung dieser Knochenzemente auch in der Wirbelsäulenchirurgie. Bei der Vertebroplastie und Kyphoplastie werden PMMA-Zemente verwendet, um osteoporotisch frakturierte Wirbelkörper zu stabilisieren. Bei diesen Anwendungen kommen besonders die mechanischen Eigenschaften, wie hohe Biege- und Druckbelastbarkeit zum tragen. PMMA-Knochenzemente werden derzeit als 2-Komponenten-Systeme angeboten, die aus einem Methylmethacrylat-Pulver und einer Polymethylmethacrylat-Flüssigkeit bestehen. Beide Komponenten enthalten weitere Substanzen. So sind dem Pulver ein Initiator (Benzoylperoxid) und ein Röntgenkontrastmittel (Zirkoniumdioxid oder Bariumsulfat) beigelegt. Aber auch Antibiotika und verschiedene Additive, wie Farbstoffe und Weichmacher, können im Zementpulver enthalten sein. Die flüssige Komponente enthält einen Aktivator wie z.B. das aromatische Amin Dimethyl-p-Toluidin, sowie einen Stabilisator z.B. Hydrochinon. Darüber hinaus können auch Farbstoffe, wie z.B. Chlorophyll, in der Flüssigkeit enthalten sein. Das Mischen beider Komponenten löst durch den Initiator Benzoylperoxid (BPO) und den Aktivator Dimethyl-p-Toluidin (DmpT) eine Redoxreaktion aus, die bei Raumtemperatur in der Lage ist freie Radikale zu erzeugen. Diese können durch Anlagerung an die ebenfalls reaktive Kohlenstoffdoppelbindung des PMMA, die Polymerisation in Gang setzen. Durch die große Anzahl polymerisationsauslösender Radikale kommt es schnell zur Ausbildung einer Vielzahl an Polymerketten mit Molmassen von 100.000 – 1000.000 g/mol und mehr [21]. Die Polymerisationsreaktion ist eine exotherme Reaktion, bei der es je nach Reaktionsgeschwindigkeit zu einem deutlichen Temperaturanstieg kommt. Erste Untersuchungen der Temperaturentwicklung aushärtender Knochenzemente durch Hupfauer und Ulatowski ergaben, dass Temperaturen von über 100 °C entstehen, was zwangsläufig zu Thermonekrosen führen müsse [22,23]. Eine Vielzahl von Studien zeigen jedoch, dass in vivo derart hohe Temperaturen nicht auftreten. Durch Blutfluss, Feuchtigkeit und schlechte Wärmeleitfähigkeit des PMMA kommt es an angrenzenden Geweben zu Temperaturen von 40-46 °C [24,25,26]. Somit ist es bei adäquater Operationstechnik mit Spongiosaerhalt unwahrscheinlich, dass die Eiweißkoagulationsgrenze erreicht wird. Ein geringes Maß der Grenzzonennekrose scheint allerdings unvermeidlich [21]. Der Knochenzement gilt heute als ein in vielen Studien gut evaluiertes Medizinprodukt und wird in den unterschiedlichsten Anwendungsgebieten eingesetzt. Die derzeitige Applikation wird unter Verwendung von Bildwandler und Röntgenstrahlung durchgeführt. Nur durch den Zusatz von

Röntgenkontrastmittel ist der Zement auf diese Weise darstellbar. Auch in der Magnetresonanztomographie sind PMMA-Zemente nicht signalgebend. Da sich die Technik dieser Bildgebung grundlegend von den röntgenologischen Verfahren unterscheidet, kann auch der Zusatz von Röntgenkontrastmitteln wie Zirkoniumoxid oder Bariumsulfat nicht zur Signalinduktion verwendet werden. Soll der Zement in MRT-Systemen interventionelle Anwendung finden, so muss eine Möglichkeit gefunden werden diesen darzustellen. Ausgehend von der Tatsache, dass die MRT-Bildgebung auf der Auslenkung von Wasserstoffprotonen beruht, ist davon auszugehen, dass diese Protonen der Zementmischung zugeführt werden müssen. Dies könnte durch den Zusatz von wässrigen Lösungen erreicht werden. Ob dieser Versatz möglich ist und wie sich die Zementeigenschaften dann ändern, soll in dieser Arbeit untersucht werden.

1.4 Anwendung von PMMA-Zementen in Vertebroplastie und Kyphoplastie

Die Vertebroplastie ist ein heute etabliertes, minimalinvasives, chirurgisches Verfahren zur Schmerztherapie an Wirbelkörpern. Die erste Vertebroplastie wurde im Jahre 1984 in Frankreich durchgeführt und erstmalig von Galibert und Deramond beschrieben [27]. Während dieses Verfahren in den ersten Jahren ausschließlich zur Behandlung von symptomatischen Osteolysen bei malignen Erkrankungen angewendet wurde [28], folgte darauf eine Erweiterung des Indikationsspektrums um osteoporotische Wirbelkörperfrakturen, wodurch die Vertebroplastie deutlich häufiger Anwendung fand. Ergebnisse der Methode wurden durch Jensen et al. [29] im Jahre 1997 in einer Studie dargestellt. Hier wurde gezeigt, dass die Schmerzsymptomatik auf Grund osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen durch die Vertebroplastie signifikant verringert werden konnte. In Anbetracht der Tatsache, dass die Osteoporose in Industrieländern eine der häufigsten Erkrankungen im hohen Alter war und ist [30,31] und dadurch bedingte Wirbelkörperfrakturen entsprechend häufig auftreten, kam es zur massenhaften Verbreitung der Vertebroplastie. In den letzten Jahren hat sich die Operationstechnik weiter vereinfacht. Die Patientenüberwachung basiert im Wesentlichen auf der Pulsoximetrie sowie einem EKG-Monitoring und die Operation kann in Lokalanästhesie oder bei multiplen Levels in Vollnarkose durchgeführt werden [32]. In Bauchlage erfolgt dann transkutan die Sondierung des Wirbelbogens, entweder sofort mit der Kanüle oder einem Kirschner-Draht, über den anschließend die Kanüle platziert wird. Sowohl die Sondierung, als auch die darauf folgende Zementapplikation in den frakturierten Wirbelkörper sind von einer bildgebenden Steuerung

abhängig. Derzeit wird dazu die Durchleuchtung als ausreichend sicheres Verfahren angesehen. [33] Gangi et. al. schlug die zusätzliche Anwendung der CT-Schnittbildgebung vor, um den sicheren Zugang zum Wirbelkörper zu vereinfachen [34]. Während die Vertebroplastie eine reine Stabilisierung des Wirbelkörpers bewirkt, gibt es ein weiteres Verfahren, die Kyphoplastie, bei der zusätzlich eine Aufrichtung des Wirbelkörpers erreicht wird. Dies geschieht durch das Einbringen von Ballons in den Wirbelkörper, welche druckkontrolliert gefüllt werden und auf diese Weise eine Reposition des zusammengesinterten Wirbelkörpers bewirken. Nach Entfernung der Ballons wird der verbliebene Hohlraum mit Augmentationsmaterial, vorzugsweise Polymethylmethacrylat (PMMA), aufgefüllt. Dieses Verfahren wurde erstmals 1998 durch Mark Reiley, MD, durchgeführt und seither sind nach Angaben des Herstellers (Kyphon[®] – Stand 30. April 2008) weltweit 519.000 Frakturen bei 446.000 Patienten auf diese Weise versorgt worden.

1.5 Studienziel

Ziel der Arbeit ist die Entwicklung eines signalgebenden Knochenzements für die interventionelle Anwendung in MRT-Systemen. Als Grundlage dient der PMMA-Zement BonOs[®] (aap Biomaterials GmbH & Co. KG; Dieburg; Germany), der für die speziellen Anforderungen modifiziert werden soll. In einem ersten Schritt soll ermittelt werden, ob Protonen in ausreichender Menge in den Zement verbracht werden können, sodass Signale dieser Protonen zum Erzeugen von MR-Bildern genutzt werden können. Ebenfalls von Interesse ist die Frage, ob die Protonen auch nach Aushärtung des Zements für die MR-Bildgebung zur Verfügung stehen, oder chemisch derartig fixiert sind, dass sie sich weder durch das statische B_0 -Feld noch durch die Hochfrequenzpulse beeinflussen lassen. Ausgehend von der Annahme, dass sich wässrige Lösungen am besten für die Zementmodifikation eignen, gilt es herauszufinden, welche Signalstärken erreicht werden können und wie sich diese durch unterschiedliche Kontrastmittelzugaben beeinflussen lassen.

Diese Frage soll im Mittelpunkt der Arbeit stehen und möglichst genau bearbeitet werden. Dennoch gilt es auch die Materialeigenschaften des modifizierten Zementes zu untersuchen und einen Vergleich zum Ausgangszement durchzuführen.

2 Material und Methodik

2.1 Material

2.1.1 Der Knochenzement BonOs®

Ein in der Vertebroplastie und Kyphoplastie etablierter PMMA-Zement ist der Knochenzement BonOs®, der von der Firma aap Biomaterials GmbH & Co. KG (Dieburg; Deutschland) hergestellt wird. Dieser injizierbare Knochenzement besteht aus einem Zwei-Komponenten-Kit, genauer einem Pulver (24 g) und einer Flüssigkeit (10 ml). Somit ergibt sich eine Liquid-to-Powder-Ratio (L/P) von 2,4 ml/g. Das Zementpulver besteht aus Polymethylmethacrylat PMMA (10,95 g), MA-MMA (1,75 g), Zirkoniumdioxid (10,80 g), sowie dem Benzoylperoxid (0,50 g) einer Initiatorsubstanz. Das Oxid des Zirkoniums dient der röntgenologischen Visualisierung des Knochenzements und hat gleichzeitig einen positiven Effekt auf dessen Stabilität. Die Flüssige Komponente besteht aus Methymethacrylat MMA (9,94 g), der Startersubstanz Dimethyl-p-Toluidin (0,065 ml) und dem Inhibitor Hydrochinon (60 ppm).



Abbildung 2:
Komponenten des Knochenzementes BonOs® : PMMA-Pulver und MMA-Flüssigkeit

Pulverkomponenten (BonOs®)

Polymer : Polymethylmethacrylat (10,95 g)
Initiator : Benzoylperoxid (0,50 g)
Röntgen-KM : Zirkoniumdioxid (10,80 g)

Flüssigkeitskomponenten (BonOs®)

Monomer : Methymethacrylat (9,94 g)
Aktivator : Dimethyl-p-Toluidin (0,065 ml)
Inhibitor : Hydrochinon (60 ppm)

Abbildung 3:
Bestandteile des Knochenzementes BonOs® (Angaben – aap Biomaterials GmbH & Co. KG)

Werden die Zementkomponenten vermischt erfolgt eine Polymerisationsreaktion. Unter Wärmeabgabe bildet sich eine teigige Zementmasse, deren Viskosität dann bis zur Aushärtung rasch zunimmt. Für eine sichere Applikation und eine angenehme Handhabung ist der zeitliche Verlauf der Polymerisationsreaktion von großer Bedeutung. Härtet die Zementmasse zu schnell aus, muss sehr viel Kraft für deren Einbringung aufgewendet werden und der Zement kann

möglicherweise den Defekt nur unvollständig ausfüllen. Ist die Zementviskosität bei der Applikation zu gering, ist das „risk of leakage“, also das Risiko eines Zementaustrittes durch Mikrofrakturen, erhöht. Nach den Angaben des Herstellers beträgt die Anmischzeit etwa 0,5 min. Bis zur Injektion wird eine Wartezeit von 4,25 min angegeben, in der der Zement in das Applikatorsystem verbracht werden kann. Dann kann der Zement eingebracht werden und das dafür vorgesehene Zeitfenster wird mit 6,5 min angegeben. Nach weiteren 8 min ist die Zementmasse ausgehärtet.

2.1.2 MRT-Kontrastmittel

Während man mit Einführung der Magnetresonanztomographie die Auffassung hatte, auf Grund des ausgezeichneten Gewebekontrastes auf Kontrastmittel verzichten zu können, zeigte sich jedoch schnell, dass auch für die MRT der Einsatz von signalverstärkenden Substanzen vorteilhaft ist. Je nach Indikation und Fragestellung haben sich unterschiedliche Substanzklassen in der klinischen Anwendung etabliert. Hier sind niedermolekulare Gadoliniumchelate, höher konzentrierte Gadoliniumchelate, superparamagnetische Eisenoxidpartikel und hepatobiliäre Kontrastmittel zu nennen [35]. Mit MRT-Kontrastmittel kann Einfluss auf die Gewebeparameter, Spin-Gitter-Relaxationszeit (T1-Zeit) und Spin-Spin-Relaxationszeit (T2-Zeit) genommen werden. Diese, sowie die Wasserstoffatomkerndichte (ρ), stellen einen Teil der für den Bildinhalt verantwortlichen Parameter dar. Den anderen Teil bilden die Geräteparameter, also die Repetitionszeit (TR) und die Echozeit (TE), welche innerhalb bestimmter Grenzen variiert werden können. Um die Signalintensität des modifizierten PMMA-Zementes zu beeinflussen, wurden verschiedene, kommerzielle Kontrastmittel und andere signalverstärkende Substanzen getestet. Diese werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

2.1.2.1 Gadolinium-DOTA (Dotarem®)

Dotarem® (Laboratoire Guerbet, Aulnay-sous-Bois, Frankreich) gehört zur Gruppe der Gadoliniumchelate, und somit zu den niedermolekularen, extrazellulären, paramagnetischen Kontrastmitteln. Als erstes paramagnetisches, extrazelluläres Kontrastmittel wurde 1988 Gd-DTPA (Magnevist™) in Europa, den USA und Japan für die kraniale und spinale MRT zugelassen. Kurze Zeit später (1989) erhielt als zweites Kontrastmittel dieser Art, Gd-DOTA (Dotarem®), in einigen europäischen Ländern die Zulassung für kraniale und spinale MRT-Untersuchungen, die später um andere Körperindikationen erweitert wurden. In vielen

europäischen Ländern beträgt die zulässige Gesamtdosis inzwischen 0,3 mmol/kg KG [36]. Das Anwendungsgebiet von Dotarem[®] ist vielfältig und es gilt als sehr potentes, positives T1-Kontrastmittel. Dies resultiert aus der starken paramagnetischen Eigenschaft, welche auf die hohe Zahl von 7 ungepaarten Elektronen zurückzuführen ist. Dipolmonomere paramagnetischer Substanzen sind um den Faktor 600-800 stärker als Dipolmonomere von z.B. Wasserstoff. Auf Grund der starken Wechselwirkungen sind die Präzessionen der Wasserstoffatome des Gewebes und damit auch die SI der MR-Bilder beeinflussbar [36]. Durch Interaktion mit Wasserstoffprotonen des Gadolinium umgebenden Gewebes, wird die T1, wie auch die T2-Relaxationszeit verkürzt, was in T1 gewichteten Bildern zu einer Erhöhung der Signalintensität führt. Obwohl sich die Relaxationsraten 1/T1 und 1/T2 direkt linear proportional zur Konzentration eines KM verhalten [36], gilt dieser Zusammenhang jedoch nicht für die SI. In Abhängigkeit von der Kontrastmittelkonzentration, aber auch von den Sequenzparametern, insbesondere der TR und TE, steigt die SI bis zu einem Maximum an und fällt dann bei weiter steigender Kontrastmittelkonzentration auf Grund des überwiegenden T2-Effektes bis zur Auslöschung ab. Demnach ist die Dosierung wesentlich für ein optimales Signal und muss daher genau bestimmt werden. Gadolinium, das zur Gruppe der seltenen Erden gehörende Element, ist in ionischer Form wegen seiner toxikologischen Eigenschaften für die Anwendung am Menschen nicht geeignet. Daher wird das Gadolinium mit Hilfe eines Chelatbildners (DOTA, tetraazacyclododecane-tetraacetic acid) komplexiert, sodass ein nicht toxischer, wasserlöslicher Gadoliniumkomplex entsteht. Auf Grund der molekularen Struktur werden zwei Gruppen gadoliniumhaltiger Kontrastmittel unterschieden. Zum einen die linearen Verbindungen zu denen Gd-DTPA (Magnevist[®]), Gd-DTPA-BMA (Omniscan[®]), Gd-BOPTA (Multihance[®]) und Gd-DTPA-BMEA (OptiMARK[®]) zählen, zum anderen makrozyklische Verbindungen wie Gd-DOTA (Dotarem[®]), Gd-HP-DO3 A (ProHance[®]) und Gadobutrol (Gadovist[®]). Hinsichtlich der Toxizität (LD₅₀) weisen alle Substanzen einen hohen Sicherheitsfaktor von mindestens 100 (jodierte, ionische Röntgenkontrastmittel haben einen Sicherheitsfaktor von 10-20) auf [36]. Dennoch gibt es Berichte, bei denen das Auftreten der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) mit gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln in Zusammenhang gebracht wird. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu einer längeren intrakorporalen Verweildauer des Kontrastmittels kommen, was die Transmetallierung begünstigt. Daher ist die Komplexstabilität äußerst bedeutsam. Hier treten Unterschiede in Abhängigkeit von der chemischen Grundstruktur der Gadoliniumverbindungen auf. Bei makrozyklischen Gd-Chelaten ist eine weitaus höhere Energiezufuhr notwendig als bei linearen Gd-Chelaten, um das Gadolinium aus dem Chelatkomplex freizusetzen, weshalb die makrozyklischen Substanzen

unter physiologischen Bedingungen als inert gelten [37]. Berichte über das Auftreten einer NSF in Zusammenhang mit der Gabe von Dotarem[®] liegen derzeit nicht vor, dennoch sollte die Maximaldosis nicht überschritten und die Indikationsstellung in Abhängigkeit vom Risikoprofil des Patienten streng gestellt werden. Im Vergleich zu den Röntgenkontrastmitteln zeigen die MR-Kontrastmittel deutlich weniger Nebenwirkungen und allergoide Symptome.

Bezeichnung:	DOTAREM [®] 0,5 mmol/ml Injektionslösung in Durchstechflaschen
Zusammensetzung:	1ml Injektionslösung enthält 279,32 mg Gadotersäure (als Megluminsalz), entsprechend 0,5 mmol
Hilfsstoffe:	Meglumin, Wasser für Injektionszwecke
Darreichungsform:	Injektionslösung, klare, farblose bis gelbe Lösung
Anwendung:	MRT Kontrastmittel zur intravenösen Injektion
Infusionsgeschwindigkeit:	3 – 5 ml/min (bei angiographischen Untersuchungen können höhere Infusionsgeschwindigkeiten von bis zu 120 ml/min, d. h. 2 ml/s verwendet werden)
Optimale Bildgebung:	innerhalb von 45 min nach der Injektion
Optimale Pulssequenz:	T1-gewichtete
Dosierung:	0,1 – 0,2 mmol /kg KG
Osmolalität bei 37° C:	1350 mOsm/kg H ₂ O
Viskosität bei 20° C:	3,2 mPa·s
Viskosität bei 37° C:	2,0 mPa·s
pH:	6,5 – 8,0
Verteilung:	extrazellulär
Eliminationshalbwertszeit:	1,6 h bei normaler Nierenfunktion (89 % nach 6 h / 95 % nach 24 h)
Pharmazeutischer Unternehmer:	Guerbet B.P. 50400 F-95943 Roissy CdG Cedex Frankreich
Stand der Information:	September 2003

Tabelle 1: Fachinformationen Guerbet

UAW	Anzahl	% der Gesamtzahl der Patienten n = 4169
Erbrechen	8	0,19
Übelkeit	5	0,12
Hitze	6	0,14
Kopfschmerzen	4	0,10
Unwohlsein	5	0,12
Hautausschlag	2	0,05
Unangenehmer Geschmack im Mund	2	0,05
Respiratorische Störungen	1	0,02
Andere	10	0,24

Tabelle 2: Angaben von Guerbet zur allgemeinen Verträglichkeit

2.1.2.2 Eisen-(II/III)-Oxid-Nanopartikel (Endorem™)

Endorem™ (Laboratoire Guerbet, Aulnay-sous-Bois, Frankreich), ein aus Magnetite Fe₂O₃/Fe₃O₄-Partikeln (Fe₂O₃) bestehendes Kontrastmittel, gehört zur Gruppe der superparamagnetischen Eisenoxid-Partikel (SPIO: Superparamagnetic Iron Oxide). Als SPIO bezeichnet man Eisenoxidpartikel mit einem Durchmesser von 50-150 nm oder größer. Demgegenüber bezeichnet man kleinere Eisenoxidpartikel (um 20 nm) als Ultrakleine Superparamagnetische Eisenoxid-Partikel (USPIO: Ultrasmall SPIO). Endorem™ ist der Markenname für Ferrumoxide, Ferridex® (Handelsname in den USA; Fa. Berlex), oder auch Ami-25 (Advanced Magnetic Imaging; Bezeichnung in der klinischen Entwicklung). Wie auch gadoliniumhaltige Kontrastmittel verkürzen die SPIO's sowohl die T1- wie auch die T2-Zeiten des umgebenden Mediums. Auf Grund der besonders starken Verkürzung von T2 und T2* und den daraus resultierenden signalmindernden Effekten, werden SPIO's vorrangig als negatives Kontrastmittel in der MRT – Bildgebung verwendet. Der Hauptanwendungsbereich liegt in der Darstellung von Leberläsionen. Endorem™, also mit Dextran umhüllte, superparamagnetische Eisenoxidpartikel, werden nach intravenöser Applikation vor allem in der Leber, aber auch in Milz, Knochenmark und Lymphknoten von Zellen des Retikulo-Endothelialen-Systems (RES) phagozytiert. So bewirken die Eisenpartikel im gesunden Lebergewebe ein lokales Magnetfeld, das zu einer T2-Verkürzung und damit zu einer Signalintensitätsabnahme des normalen Lebergewebes führt. Lebertumore, Metastasen, Zysten, Adenome und Hyperplasien, die nicht über ein RES verfügen, ändern ihre Signalintensität nicht, was in einem besseren Kontrast von Läsion und umgebenden Gewebe resultiert. Durch die Weiterentwicklung der MRT-Geräte und Leistungssteigerung der Gradientenspulen, können Echozeiten von 5 ms und weniger erreicht werden. Hierdurch ist es möglich auch die T1-Zeit-Effekte der Eisenoxidpartikel sichtbar und nutzbar zu machen. Diese könnten um ein Vielfaches stärker sein als die der potentesten Gadoliniumpräparate [38,39,40].

UAW häufig	UAW seltener	Überempfindlichkeitsreaktionen
Hitzegefühl	Herzjagen	Blutdruckabfall
Hautrötung	Erbrechen	Atemnot
Rückenschmerzen (lumbal)	Kopfschmerz	Juckreiz
Übelkeit	Thorakale Schmerzen	Nesselausschlag
Atemnot	Abdominelle Schmerzen	Gesichtsödeme
leichte Blutdruckveränderungen	Schwitzen	Hautausschlag
	Schüttelfrost	selten: anaphylaktischer Schock und Bronchospasmus

Tabelle 3: Fachinformation Guerbet - Endorem™

Bezeichnung	Endorem™, Ferrumoxide, Ferridex®, Ami-25
Entwickler	Advanced Magnetics, Inc.
Eisenoxid	Fe ²⁺ /Fe ³⁺
Kontrastiver Effekt	T2, vorrangig negativer Kontrast
Relaxivität	r ₁ = 40,0, r ₂ = 160, B ₀ = 0,47 T
Pharmakokinetik	RES-vermittelt
Osmolalität	340 mosm/kgH ₂ O
Konzentration	11,2 mg Fe/ml
Dosis	15 µmol Fe/kg KG
Darreichungsform	i.v. in isotonischer Glukoselösung
Anwendungsbereich	Leberdiagnostik
Vertrieb	Laboratoire Guerbet, Aulnaysous-Bois, Frankreich
Zusammensetzung	1 Ampulle zu 8 ml enthält 126,5 mg Superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel – entsprechend Eisen 89,6 mg

Tabelle 4: Fachinformation Guerbet - Endorem™

2.1.2.3 Mangafodipir-Trinatrium (Teslascan™)

Teslascan® (GE Healthcare AS, Nycoveien, Oslo, Norwegen) ist ein paramagnetischer Komplex aus zweiwertigem Mangan und einem organischen Liganden. Der Mangankomplex ist niedrig viskös, isoton zum Blut und hat einen physiologischen pH-Wert [41]. Hauptanwendungsgebiet dieses Kontrastmittels liegt in der MRT-Darstellung von Leber- und Pankreasläsionen. Nach intravenöser Kontrastmittelapplikation finden Dephosphorylierungs- sowie Transmetallierungsreaktionen statt [42] und Manganionen werden aus Mangafodipir überwiegend im Austausch mit Plasma-Zink freigesetzt [43,44]. Die initiale mittlere Plasma-Halbwertszeit von Mangan beträgt etwa 20 min, während der es sich vorrangig in Leber, Pankreas, Niere und Milz anreichert. Dort kommt es auf Grund der paramagnetischen Eigenschaft zur Beeinflussung des lokalen Magnetfeldes und über eine Verkürzung der T1-Relaxationszeit zu einer positiven Signalverstärkung des Gewebes in T1 gewichteten Darstellungen. In T2 gewichteten Aufnahmen hingegen, zeigt Teslascan™ in diagnostischer Dosierung keinen Einfluss auf das Signal. In mehreren Studien zeigte sich eine deutliche Überlegenheit in der diagnostischen Aussagekraft von MnDPDP-Aufnahmen gegenüber nativen Darstellungen in T1-Wichtung [45,46]. Im Vergleich zum Dual-Phase-Spiral-CT kann die MnDPDP-verstärkte MRT-Bildgebung für die Diagnostik von hepatozellulären Karzinomen als gleichwertig angesehen werden [47]. Bei besonders kleinen Läsionen gelingt die Differenzierung mit MnDPDP sogar besser als im Spiral-CT [48]. Mangan und der Ligand Fodipir haben unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften und werden auf verschiedenen Wegen eliminiert. Nach Metabolisierung wird

nahezu die gesamte Menge des Liganden (Fodipir) und 15-20 % des Mangans binnen 24 h mit dem Urin ausgeschieden. Der restliche Mangananteil wird in den folgenden 4 Tagen überwiegend biliär ausgeschieden. Daher sollte bei Anwendung von MnDPDP eine Gallenwegsobstruktion ausgeschlossen werden, um eine verlängerte Manganretention und damit verbundene kardiotoxische Nebenwirkungen zu vermeiden [49,50,51]. Gegenüber der Applikation von $MnCl_2$ bietet der DPDP-Komplex eine deutliche Erhöhung der LD_{50} , sodass TeslascanTM als ein sicheres und gut toleriertes Kontrastmittel bezeichnet werden kann [52,53].

Bezeichnung:	TESLASCAN TM 0,01 mmol/ml Infusionslösung
Zusammensetzung:	1ml enthält 7,57 mg wasserfreies Mangafodipir-Trinatrium, 0,01 mmol (10 μ mol), entsprechend 6,91 mg Mangafodipir
Sonstige Bestandteile:	Natrium 0,16 mmol (3,6 mg)/ml , Ascorbinsäure, Natriumchlorid Natriumhydroxid und/oder Salzsäure zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke
Darreichungsform:	Infusionslösung 1 x 50 ml, klar und hell- bis dunkelgelb
Anwendung:	MRT Kontrastmittel zur intravenösen Injektion
Diagnostikum:	wird in der Magnetresonanz-Tomographie (MRT) zur Erkennung bestimmter Läsionen in der Leber und im Pankreas verwendet
Dosierung:	0,5 ml /kg KG
Verteilung:	Intrazellulär durch Phagozytose von Zellen des MPS
Eliminationshalbwertszeit:	1,6 h bei normaler Nierenfunktion (89% nach 6 h/95 % nach 24 h)
pH:	7,0 - 8,0
Osmolalität bei 37°C:	290 mOsmol / kg H ₂ O
Viskosität bei 20°C:	1,0 mPa s
Viskosität bei 37°C:	0,7 mPa s
Dichte bei 20°C:	1,01 g/ml
Pharmazeutischer Unternehmer	GE Healthcare AS, Nycoveien 1-2, NO-0401 Oslo, Norwegen

Tabelle 5: Fachinformationen GE Healthcare

Systemorganklasse	Unerwünschte Wirkung	Häufigkeit
Erkrankung des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen(wie Hautreaktionen, Rhinitis, Pharyngitis) Anaphylaktische, anaphylaktoide Reaktionen	Gelegentlich (≥1/1.000, < 1/100) Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindel, Parästhesien, vorübergehende Geschmacksirritationen	Häufig (≥1/100 , <1/10) Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
Augenerkrankungen	Sehstörungen	Sehr selten (≥1/10.000)
Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
Gefäßerkrankungen	Bluthochdruck	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit Bauchschmerzen, Diarrhoe, Erbrechen Flatulenz	Häufig (≥1/100 , <1/10) Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100) Sehr selten (≥1/10.000)
Allgemeine Erkrankungen Beschwerden am Verabreichungsort	Flush, Wärmegefühl Fieber, Schmerzen an der Injektionsstelle Brustschmerzen	Häufig (≥1/100 , <1/10) Gelegentlich (≥1/1.000, < 1/100) Sehr selten (≥1/10.000)

Tabelle 6: Fachinformationen GE Healthcare

2.1.2.4 Mangan-(II)-Chlorid-4-Hydrat

Das Mangansalz, Mangan-(II)-Chlorid-4-Hydrat ($MnCl_2 \cdot 4H_2O$), im Weiteren vereinfacht als Manganchlorid bezeichnet, ist ein rosafarbenes, geruchloses, kristallines Salz, der Schmelzpunkt liegt bei 58 °C, die Dichte (bei 20 °C) beträgt 2,01 g/cm³, die molare Masse $M = 197,91$ g/mol und die Löslichkeit (bei 20 °C) beträgt 1980 g/l (H₂O). Toxykologisch wird die DL₅₀ oral, bei Ratten mit 1484 mg/kg, die DL₅₀ intraperitoneal bei Mäusen mit 144 mg/kg angegeben. Durch die Verwendung des Mangansalzes soll beispielhaft dargestellt werden, dass die Zementmodifikation auch ohne Hinzufügen etablierter MRT-Kontrastmittel möglich ist und zu ähnlich guten Ergebnissen führen kann. Weiterhin ist es möglich, die dem Zement zugefügten Substanzen genau zu modulieren und das verwendete Manganchlorid in einer Umgebungsmatrix nachzuweisen und auch zu quantifizieren.

2.1.2.5 Trägerlösung

Als Trägerlösung für die unterschiedlichen Kontrastmittel wurde eine isotonische Kochsalzlösung (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) verwendet.

1000 ml Infusionslösung enthalten:

Natriumchlorid	9,00 g
Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid, Salzsäure 25%	
Na ⁺ 154 mmol/l	Cl ⁻ 154 mmol/l
pH - Wert	5,0-7,0
Titrationacidität	< 1 mmol NaOH/l
Theoretische Osmolarität	308 mOsm/l

2.1.3 Das MRT-Gerät

Alle Messungen wurden in einem offenen 1,0 Tesla MRT-System (1,0 T Panorama HFO, Philips Healthcare, Best, Niederlande) durchgeführt. Die Zementproben wurden alle in der zu diesem Gerät gehörenden Kopfspule (Sense-Head-Coil) gemessen. Diese Spule wurde verwendet um eine angemessene Relation von zu messenden Proben bzw. Signalen und Spulengröße zu gewährleisten. Auch ist das Messfeld in der Kopfspule homogener als bei Verwendung der Ringspule, welche sicher für die interventionelle Anwendung am Menschen geeigneter wäre, jedoch bei der Evaluation der Zementsignale zu größeren Ungenauigkeiten führen würde. Aus diesen Gründen wurde, um das Signal der Proben möglichst genau zu bestimmen und eine gute Vergleichbarkeit der Signalintensitäten zu gewährleisten, eine Kopfspule verwendet.

2.1.4 Die MRT-Sequenzen

Die Basissequenzen in der MRT-Wirbelsäulendiagnostik sind T1- und T2-gewichtete Spinecho-Sequenzen (SE). Beide Sequenzen gilt es in einer Ebene durchzuführen, um durch Zusammenschau beider Wichtungen eine Läsionscharakterisierung durchführen zu können [54]. Zwischenzeitlich wurden auch Gradientenecho-Sequenzen (GRE) häufig eingesetzt, da diese Technik kürzere Messzeiten ermöglichte. Mit Einführung der Turbospinecho-Technik (TSE)

verlor dieser Vorteil jedoch an Bedeutung, sodass derzeit T1- und T2-gewichtete TSE (Turbo-Spin-Echo) / FSE (Fast-Spin-Echo) oder UFSE (Ultra-Fast-Spin-Echo) –Sequenzen als diagnostischer Standard gelten. Das Gradientenecho wird eher bei Spezialindikationen angewendet [54]. Im Hinblick auf die spätere interventionelle Bildgebung sind SE-Sequenzen vorteilhafter, da anatomische Strukturen detaillierter dargestellt werden. Weiterhin ist die Spin-Echo-Technik deutlich weniger artefaktanfällig. Da mit chirurgischen Instrumenten transpedikulär, nahe des Wirbelkanals gearbeitet wird, sind diese Vorteile bedeutsam. Um eine möglichst reale Auswertung der Zementproben durchführen zu können, wurden Filter und andere automatische Bildoptimierer ausgeschaltet. Dies soll objektive SI und SNR-Messungen ermöglichen. Zur Evaluation wurden folgende Sequenzen verwendet:

Sequenz	TR	TE	Slice Thickness	Aquisition Matrix	Flip Angle	Voxel Size
T1 TSE	427	10	4	200; 200	90	0,5; 0,5
T2 TSE	3000	100	4	200; 200	90	0,5; 0,5

Tabelle7: MRT-Sequenzen



Abbildung 4: Offenes MRT Philips 1,0 T Panorama HFO mit Kopfspule und im Hintergrund Innenraummonitore auf denen das MR-Bild dargestellt werden kann

2.1.5 Geräte zur Materialtestung der Zementproben

Die mechanischen Tests wurden in unserem Auftrag von aap Biomaterials GmbH & Co. KG (Dieburg; Deutschland) durchgeführt. Folgenden Materialien wurden für die Materialprüfungen verwendet: Mischbecher und Mischstab, Bechergläser, Instron 3366 Materialprüfmaschine (Bluehill 2 Software), Schiebelehre, Stoppuhr, Rheometer Elektronik RHEOLAB MC 100, 10 ml Einwegspritzen (Terumo[®] Syringe), Thermolink Software, Temperaturmessgerät Voltcraft 302 mit PC-Adapter, Standard Messdraht für Messbereich -65°C bis + 300°C (Ø 0,5 mm und 1,5 mm) und Teflon-/ Temperaturform nach ISO 5833:2002(E).

2.1.6 Weitere Materialien

Photometer	-	Dr. Lange CADAS 30 (588 nm)
Pipettiertest	-	Dr. Lange LCW 032 (für Mangan)
Analysewaage	-	Adam P254-Messbereich bis maximal 250 g, Ablesbarkeit 0,0001 g, Reproduzierbarkeit 0,0002 g
Mikroskop	-	Leica [®] DM LB Durchlichtmikroskop
Digitalkamera	-	Nikon CoolPix 995
Wasserbecken	-	Thermo-Boy MGW Lauda C20
Labormaterial	-	Zellkulturröhrchen (Falcon [®]), 10 ml Spritzen, 5 ml Spritzen, Verschlussstopfen, Spatel, 10 mm Küvetten, 5-1000 µl Pipetten, Reagenzgläser, Reagenzglasständer, Glaspipetten, Pipettierhilfe (IBS Integra Bioscience Pipetboy), Vortex-Mischer, Erlmayer-Kolben.
Instrumente	-	Chirurgischer Handbohrer, Vertebroplastie-Nadel (MRT-kompatibel Somatex [®])

2.2 Methode

2.2.1 Hydrierung des Knochenzementes

Als Ausgangsmaterial diente der Knochenzement BonOs[®] (aap Biomaterials GmbH & Co. KG Dieburg; Germany), der mit physiologischer Kochsalzlösung angereichert wurde.

Folgende Zementmischungen wurden erstellt:

Zementprobe	A	B	C	D	E	F
MMA in ml	5	5	5	5	5	5
PMMA in g	12	12	12	12	12	12
NaCl-Lösung in ml	0	1	2	3	4	5

Tabelle 8: Hydrierungsstufen des PMMA Zementes

Zur Herstellung der Zementproben wurden 12 g PMMA-Pulver in einem Kunststoffbecher abgewogen. Dann wurde die in der *Tabelle 8* aufgeführte Menge NaCl-Lösung und jeweils 5 ml MMA-Lösung dem Zementpulver zugefügt. Die Komponenten wurden unter Verwendung eines Kunststoffspatels per Hand 2 min vermengt. Anschließend wurde die Zementmasse in eine 10 ml Spritze verbracht und mit einem Stopfen verschlossen. Der Zement härtete in der Spritze aus, so dass zylindrische Zementproben mit einem Volumen von 10 ml entstanden. Die ausgehärteten Zementproben wurden in den Spritzen im oMRT Philips Panorama in T1 und T2 Spin-Echo-Sequenzen unter Verwendung der Kopfspule gemessen. Es erfolgte mindestens eine Wiederholung der Messung, wobei die Positionen der zu messenden Proben verändert wurden. In jeweils 8 repräsentativen Schnittbildern der Zementproben wurde mit der Software JiveX[®] in einer definierten „Region Of Interest“ (ROI) die Signalintensität der Zementprobe gemessen. Zur Objektivierung der Signalintensitäten und um unterschiedliche Messungen vergleichen zu können, wurde die „Signal-to-Noise-Ratio“ berechnet (siehe auch Abschnitt 2.2.3 Evaluation der Messungen).

2.2.2 Herstellung der Lösungen und Zementproben

Um zu bewerten welche Substanzzugabe einen besonders positiven Effekt auf das Signal der hydrierten PMMA-Zementproben hat, wurden in einem ersten Schritt unterschiedliche Lösungsreihen hergestellt. Zu je 10 ml, der für die Hydrierung verwendeten Kochsalzlösung, sind unterschiedliche Mengen potentiell signalverstärkender Substanzen hinzugefügt worden. Es wurden handelsübliche Kontrastmittel wie Dotarem[®], Endorem[™] und Teslascan[™] verwendet und zusätzlich eine Lösungsreihe mit Mangan-(II)-chlorid-Tetrahydrat erstellt. Die in flüssiger Form vorliegenden Kontrastmittel wurden, wie auch die Trägerlösung, mittels entsprechender Pipetten in verschließbare Zellkulturröhrchen pipettiert. Um die Manganchlorid-Lösungen herzustellen, wurde eine Stammlösung von 10 mg Manganchlorid-Pulver / ml NaCl-Lösung angefertigt. Von dieser Stammlösung wurden die entsprechenden Mengen abpipettiert und den Proben der Lösungsreihen zugefügt. Die genaue Zusammensetzung der Lösungsreihen ist in den *Tabellen 9 bis 12* dargestellt. Jede Probe wurde mit dem Vortex[®]-Mischer gründlich vermischt.

Zur Herstellung der Zementproben wurden die Komponenten des PMMA-Zements BonOs[®] verwendet. In einem Kunststoffbecher wurden mit einer Waage (Adam P254) 12 g des PMMA-Pulvers abgewogen und anschließend erst 5 ml der zuvor erstellten Kontrastmittellösung und dann 5 ml der MMA-Flüssigkeit dazugegeben. Die Komponenten wurden in einem Plastikbecher mit einem Kunststoffspatel 2 min angerührt. Anschließend wurde die Zementmasse in 10 ml-Spritzen verbracht und diese mit einem Stopfen verschlossen. Korrespondierend zu jeder erstellten Kontrastmittellösung (*Tabelle 9 bis 12*) wurde auf diese Weise eine zylindrische Zementprobe mit einem Volumen von 10 ml hergestellt (*Tabelle 13 bis 16*).

Durch das Messen der Lösungsreihen und der Zementproben konnte jeweils der Einfluss des Kontrastmittels in Abhängigkeit von der Konzentration auf das Signal der Lösungen, wie auf das Signal der daraus hergestellten Zementproben beobachtet werden. Alle Proben wurden mindestens zweimalig hergestellt und im MRT gemessen.

Gadoliniumlösungen	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j	1k	1l	1m	1n	1o	1p	1q	1r	1s
Dotarem® in µl / ml NaCl - Lösung	0	0,5	1	3	5	7,5	10	12,5	15	17,5	20	22,5	25	27,5	30	40	50	60	70

Tabelle 9 : Gd-DOTA-Lösungsreihe in Konzentrationen von 0 bis 70 µl Dotarem® / ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung

Eisenoxidlösungen	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h
Endorem™ in µl / ml NaCl - Lösung	0	0,5	1	2	3	5	10	15

Tabelle 10: Eisen-(II/III)-Oxid-Nanopartikel-Lösungsreihe in Konzentrationen von 0 bis 15 µl Endorem™ / ml 5 %-iger Glukose-Lösung

Mangankomplexlösungen	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i	3j	3k	3l	3m	3n	3o	3p	3q	3r	3s	3t
Teslascan™ in µl / ml NaCl - Lösung	0	0,5	1	3	5	10	15	20	25	30	40	50	60	70	80	100	120	140	180	240

Tabelle 11: Mangafodipir-Trinatrium-Lösungsreihe in Konzentrationen von 0 bis 240 µl Teslascan™ / ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung

Manganlösungen	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h	4i	4j	4k	4l	4m	4n
MnCl ₂ x4H ₂ O in µg / ml NaCl - Lösung	0	5	10	30	50	100	150	200	250	300	400	500	600	700

Tabelle 12: Manganchlorid-Lösungsreihe in Konzentrationen von 0 bis 700 µg Manganchlorid / ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung

Gadolinium-Zemente	1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G	1H	1I	1J	1K	1L	1M	1N	1O	1P	1Q	1R	1S
Dotarem® in µl / ml NaCl – Lösung	0	0,5	1	3	5	7,5	10	12,5	15	17,5	20	22,5	25	27,5	30	40	50	60	70

Tabelle 13: Zylindrische Zementproben (10 ml) jeweils hergestellt aus 12 g PMMA-Pulver, 5 ml MMA-Lösung sowie 5 ml Dotarem®-Lösung

Eisenoxid-Zemente	2A	2B	2C	2D	2E	2F	2G	2H
Endorem™ in µl / ml Glukose – Lösung	0	0,5	1	2	3	5	10	15

Tabelle 14: Zylindrische Zementproben (10 ml) jeweils hergestellt aus 12 g PMMA-Pulver, 5 ml MMA-Lösung sowie 5 ml Endorem™-Lösung

28

Mangankomplex-Zemente	3A	3B	3C	3D	3E	3F	3G	3H	3I	3J	3K	3L	3M	3N	3O	3P	3Q	3R	3S	3T
Teslascan™ in µl / ml NaCl – Lösung	0	0,5	1	3	5	10	15	20	25	30	40	50	60	70	80	100	120	140	180	240

Tabelle 15: Zylindrische Zementproben (10 ml) jeweils hergestellt aus 12 g PMMA-Pulver, 5 ml MMA-Lösung sowie 5 ml Teslascan™-Lösung

Manganchlorid-Zemente	4A	4B	4C	4D	4E	4F	4G	4H	4I	4J	4K	4L	4M	4N
MnCl ₂ in µg / ml NaCl – Lösung	0	5	10	30	50	100	150	200	250	300	400	500	600	700

Tabelle 16: Zylindrische Zementproben (10 ml) jeweils hergestellt aus 12 g PMMA-Pulver, 5 ml MMA-Lösung sowie 5 ml MnCl₂·4H₂O -Lösung

2.2.3 Evaluation der Messungen

Da die Bildeindrücke der gemessenen Proben durch unterschiedliche Grauwertskalierungen des Gerätes, sowie Änderungen des Hintergrundrauschens ungenau zu beurteilen sind, wurden die Messdaten mit der Software JiveX[®] (Vers. 4.2; VISUS Technology Transfer GmbH; Bochum; Deutschland) ausgewertet. Zu diesem Zweck wurde in acht gemessenen Ebenen der Zementprobe und in vier gemessenen Ebenen der Lösungen, in einer zentralen „Region Of Interest“ (ROI) die Signalintensität bestimmt. Diese wurde über die „Signal-to-Noise-Ratio“ (SNR) in Relation zum gemessenen Hintergrundrauschen betrachtet.

Für die SNR gilt: $SNR = (SI - N) / N_{Std. Dev.}$

SNR	: Signal-to-Noise-Ratio
SI	: Signalintensität der Probe
N	: Hintergrundrauschen
$N_{Std. Dev.}$: Standardabweichung des Hintergrundrauschens

2.2.4 Ermittlung des Homogenitätskoeffizienten

Bereits in den Vorversuchen zu dieser Arbeit, zeigten erste Probemessungen mit der Kopfspule, dass Inhomogenitäten im Messfeld auftraten, die das Signal der Proben in geringem Maße beeinflussten. Um eine möglichst genaue Auswertung der Probensignale zu erhalten, wurde ein Mapping des „Field of View“ durchgeführt. Da alle Proben in einer eigens dafür angefertigten Plexiglas-Box gemessen wurden,

welche in ihren Abmessungen so konstruiert wurde, dass genau ein Proben-Rack eingesetzt werden konnte, war es möglich die Abweichung für jede einzelne Probenposition zu bestimmen. Zu diesem Zweck wurde die Plexiglas-Box mit Wasser gefüllt und in den jeweiligen Sequenzen mit und ohne Proben-Rack gemessen. In vier

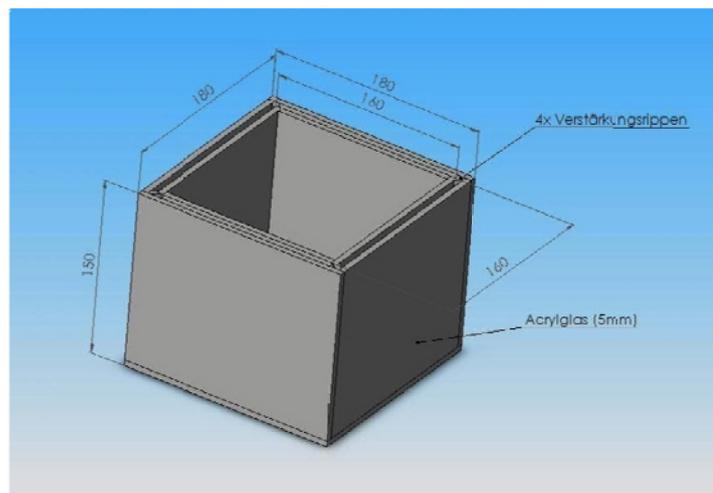


Abbildung 5: Konstruktionszeichnung Plexiglas-Box (Medizinisch-Technische Labore Charité Berlin)

Schichten einer jeden Messung wurden die Signalintensitäten des Wassers eines jeden Probenstandortes bestimmt. Im Idealfall wäre dieser Wert an jedem Probenstandort nahezu gleich. Bereits bei der Betrachtung des MR-Bildes fielen leichte Aufhellungen in den Randbereichen der gemessenen Wasserfläche auf. In der Auswertung der Signalintensitäten der Probenstandorte wurde ein erhöhter Wert in den Randbereichen ermittelt, der sich reproduzierbar auf konstante Feldinhomogenitäten bei Verwendung der Kopfspule zurückführen ließ. Es wurde für jede Probenposition ein Faktor ermittelt, der den durch die Spule verursachten Signalunterschied wieder ausglich. So wurde für alle Probenpositionen in jeweils vier Schnittbildern die Signalintensität des Wassers bestimmt. Hierbei ergab sich aus dem Mittelwert, der SI der vier Schnittbilder, jeweils die mittlere Signalintensität (SI_p) einer jeden Probenposition. Der Mittelwert aus allen SI_p der Probenpositionen wiederum repräsentierte nun die Signalintensität (SI_{gesamt}), welche das Wasser an jeder Position in der Box bei homogener Messfeldabdeckung haben würde. Um den so genannten Inhomogenitätsfaktor (F) zu ermitteln wurde der bestimmte Mittelwert (SI_{gesamt}) für Wasser durch den jeweilig bestimmten Mittelwert (SI_p) des Probenstandortes geteilt.

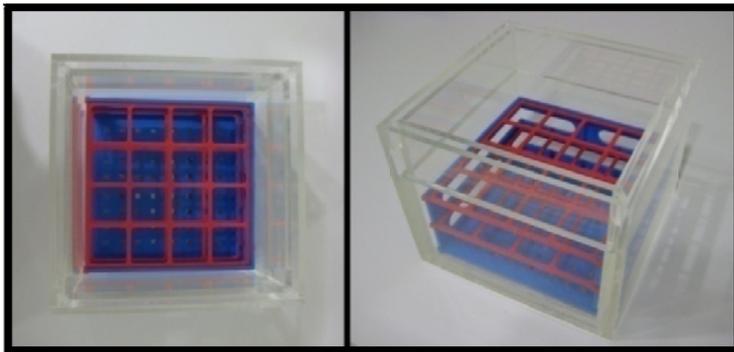


Abbildung 6: Plexiglas-Box mit Proben-Rack. Das eingesetzte Rack hat 16 (4x4) Proben-Positionen für Lösungen.

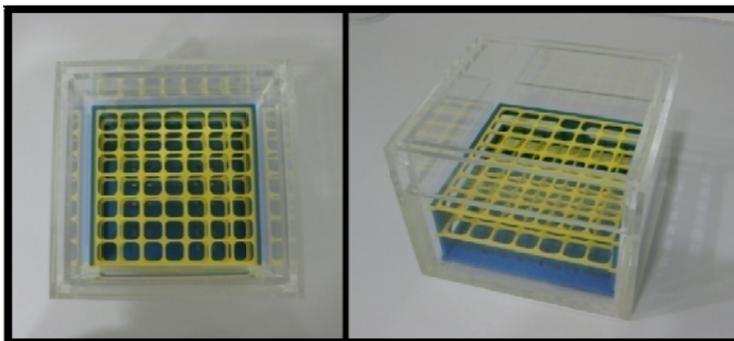


Abbildung 7: Plexiglas-Box mit eingesetztem Proben-Rack für Zementproben. Das Rack hat 49 (7x7) Probenpositionen.

Im Folgenden soll die, bereits in den Vorversuchen zu dieser Arbeit durchgeführte, Ermittlung des Homogenitätskoeffizienten beschrieben werden.

1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
13	14	15	16

Tabelle 17: Schema des Proben-Rasters für Lösungen 1 bis 16

12074	11292	11363	12958
13454	12539	12587	14360
13443	12824	12171	14033
12381	11096	10885	12168

Tabelle 18: Mittelwerte des Wassers an der zur *Tabelle 17* korrespondierenden Positionen im Raster (in T1 TSE)

1446	1323	1339	1518
1563	1415	1425	1660
1586	1368	1394	1627
1457	1293	1279	1459

Tabelle 19: Mittelwerte des Wassers an der zur *Tabelle 17* korrespondierenden Positionen im Raster (in T2 TSE)

Aus den Werten der *Tabellen 18* und *19* ergaben sich die Mittelwerte (SI_{gesamt}) für Wasser von 12477 in T1 TSE und 1447 in T2 TSE. Der Quotient aus dem jeweiligen Gesamtmittelwert und dem Mittelwert (SI_p) der Probenpositionen der zu messenden Lösungen (1-16), wurde in den folgenden *Tabellen 18* und *19* dargestellt und als Inhomogenitätsfaktor F_{T1Lsg} bezeichnet. (Hinweis: Die Werte der *Tabellen 18* und *19* können nicht direkt miteinander verglichen werden, da absolute Grauwerte ohne Relation zum Grundrauschen betrachtet werden.)

1,03	1,10	1,10	0,96
0,93	1,00	0,99	0,87
0,93	0,97	1,03	0,89
1,01	1,12	1,15	1,03

Tabelle 20: Inhomogenitätsfaktor F_{T1Lsg} für die jeweils in *Tabelle 17* dargestellte Probenposition im Raster (für T1 TSE)

1,00	1,09	1,08	0,95
0,93	1,02	1,02	0,87
0,91	1,06	1,04	0,89
0,99	1,12	1,13	0,99

Tabelle 21: Inhomogenitätsfaktor F_{T2Lsg} für die jeweils in *Tabelle 17* dargestellte Probenposition im Raster (für T2 TSE)

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31	32	33	34	35
36	37	38	39	40	41	42
43	44	45	46	47	48	49

Tabelle 22: Schema des Proben-Rasters für Zementproben 1 bis 49

12372	11571	11141	10844	10998	11740	12693
13156	12409	12067	11649	11906	12741	13655
13971	13329	12852	12424	12488	13475	14573
14329	13259	12438	12452	12495	13342	14077
14327	12859	12655	12579	12106	12692	14321
13544	12467	11808	11451	12098	12310	12877
12763	11636	10933	10410	10477	11398	12004

Tabelle 23: Mittelwerte des Wassers an den zur *Tabelle 22* korrespondierenden Positionen im Raster (in T1 TSE)

1486	1400	1308	1273	1300	1387	1490
1588	1462	1379	1339	1364	1456	1611
1674	1517	1444	1400	1414	1516	1701
1702	1549	1452	1404	1429	1537	1738
1674	1510	1410	1346	1391	1501	1674
1584	1459	1363	1314	1325	1419	1557
1484	1372	1278	1229	1240	1326	1441

Tabelle 24: Mittelwerte des Wassers an den zur *Tabelle 22* korrespondierenden Positionen im Raster (in T2 TSE)

Aus den Werten der *Tabelle 18* ergaben sich die Mittelwerte (SI_{gesamt}) für Wasser von 12492 in T1 TSE und 1453 in T2 TSE. Der Quotient aus dem jeweiligen Gesamtmittelwert und dem Mittelwert (SI_p) der Probenpositionen, der zu messenden Zementproben (1-49), wurde in den folgenden *Tabellen 25* und *26* dargestellt und als Inhomogenitätsfaktor F_{T1} und F_{T2} bezeichnet. (Hinweis: Die Werte der *Tabellen 23* und *24* können nicht direkt miteinander verglichen werden, da absolute Grauwerte ohne Relation zum Grundrauschen betrachtet werden.)

1,01	1,08	1,12	1,15	1,14	1,06	0,98
0,95	1,01	1,04	1,07	1,05	0,98	0,91
0,89	0,94	0,97	1,01	1,00	0,93	0,86
0,87	0,94	1,00	1,00	1,00	0,94	0,89
0,87	0,97	0,99	0,99	1,03	0,98	0,87
0,92	1,00	1,06	1,09	1,03	1,01	0,97
0,98	1,07	1,14	1,20	1,19	1,10	1,04

Tabelle 25: Inhomogenitätsfaktor F_{T1} für die jeweils in *Tabelle 22* dargestellte Probenposition im Raster (für T1 TSE)

0,98	1,04	1,11	1,14	1,12	1,05	0,98
0,92	0,99	1,05	1,09	1,07	1,00	0,90
0,87	0,96	1,01	1,04	1,03	0,96	0,85
0,85	0,94	1,00	1,04	1,02	0,95	0,84
0,87	0,96	1,03	1,08	1,04	0,97	0,87
0,92	1,00	1,07	1,11	1,10	1,02	0,93
0,98	1,06	1,14	1,18	1,17	1,10	1,01

Tabelle 26: Inhomogenitätsfaktor F_{T2} für die jeweils in *Tabelle 22* dargestellte Probenposition im Raster (für T2 TSE)

Die für die T1 gewichteten Sequenzen ermittelten Faktoren (F_{T1}) unterschieden sich nicht wesentlich von den für die T2 gewichteten Sequenzen ermittelten Inhomogenitätsfaktoren (F_{T2}). Die Kongruenz der F_{T1} - und F_{T2} -Werte bestätigten die These, dass eine konstante Inhomogenität in der Spulenabdeckung des Messfeldes vorlag und beide Faktorbestimmungen sehr genau durchgeführt worden sind. Der auf diese Weise bestimmte Faktor F wurde in die SNR-Gleichung eingefügt. Um weiter auszuschließen, dass die Position der gemessenen Probe einen Einfluss auf die Signalbestimmung hat, wurden alle Probenmessungen zweimalig durchgeführt und die jeweilige Probenposition verändert. Auch wurde stets darauf geachtet, dass die Box exakt im Zentrum der Spule positioniert und das FOV genau auf die Box fokussiert wurde. Damit wurde der Einfluss von Feldinhomogenitäten auf das Messergebnis deutlich verringert. Die erhaltenen SNR-Werte der Messreihen wurden anschließend in einem Diagramm über der Konzentration aufgetragen.

Somit ergab sich für die Berechnung der SNR folgende Formel:

$$\text{SNR} = (\text{SI} * \text{F} - \text{N}) / \text{N}_{\text{Std. Dev.}}$$

Dabei gilt:	SNR	: Signal-to-Noise-Ratio
	SI	: Signalintensität der Probe
	F	: Inhomogenitätsfaktor
		F_{T1Lsg} für die Lösungsreihen in T1 TSE
		F_{T2Lsg} für die Lösungsreihen in T2 TSE
		F_{T1} für die Zementproben in T1 TSE
		F_{T2} für die Zementproben in T2 TSE
	N	: Hintergrundrauschen
	$N_{\text{Std. Dev.}}$: Standardabweichung des Hintergrundrauschens

2.2.5 Reduktion der additiven Kontrastmittellösung

Anhand der Evaluation der verschiedenen Zementproben mit den unterschiedlichen Kontrastmittellösungszusätzen wurden zwei Testreihen, die jeweils eine homogene Zementdarstellung mit hoher Signalintensität in T1-gewichteten Bildern ermöglichten, ausgewählt und weitergehend untersucht.

Ziel dieser Untersuchung sollte es sein, den Signalabfall bei Reduktion des Flüssigkeitszusatzes zu ermitteln und zu beobachten, ob sich die maximale Signalintensität zu anderen

Kontrastmittellösungskonzentrationen hin verschieben würde. Zu diesem Zweck wurden die Gadolinium- und Manganchlorid-Lösungen ausgewählt und dem Zement in Mengen von jeweils 5 bis 1 ml, in unterschiedlichen Konzentrationen (12 g PMMA, 5 ml MMA) zugesetzt und im MRT gemessen.

Übersicht über die erstellten Prüfkörper:

Konzentration Dotarem®	je 1 ml Lösung	je 2 ml Lösung	je 3 ml Lösung	je 4 ml Lösung	je 5 ml Lösung
5 µl/ml	G1a	G2a	G3a	G4a	G5a
10 µl/ml	G1b	G2b	G3b	G4b	G5b
20 µl/ml	G1c	G2c	G3c	G4c	G5c
30 µl/ml	G1d	G2d	G3d	G4d	G5d
40 µl/ml	G1e	G2e	G3e	G4e	G5e

Tabelle 27: Übersicht über die mit Gd-DOTA-Lösung angereicherten Zementprüfkörper

Konzentration Manganchlorid	je 1 ml Lösung	je 2 ml Lösung	je 3 ml Lösung	je 4 ml Lösung	je 5 ml Lösung
0,05 mg/ml	M1a	M2a	M3a	M4a	M5a
0,1 mg/ml	M1b	M2b	M3b	M4b	M5b
0,2 mg/ml	M1c	M2c	M3c	M4c	M5c
0,3 mg/ml	M1d	M2d	M3d	M4d	M5d
0,4 mg/ml	M1e	M2e	M3e	M4e	M5e

Tabelle 28: Übersicht über die mit Manganchlorid-Lösung angereicherten Zementprüfkörper

Alle Angaben über den Kontrastmittellösungszusatz beziehen sich jeweils auf 12 g PMMA und 5 ml MMA. Der Buchstabe G oder M des Prüfkörpers kennzeichnet die Zugehörigkeit zur Gadolinium- oder Manganreihe, die Ziffer steht für die zugesetzte Lösungsmenge und der letzte Kleinbuchstabe richtet sich nach der Konzentration der Lösung.

Um eine genauere Analyse des Zusammenhanges von zugesetzter Kontrastmittellösung und Signalintensität der Zementprobe zu erhalten, wurden weitere Testreihen der Gadolinium-Zemente angefertigt. Wie bereits im Abschnitt 2.2.2 beschrieben, wurde ausgehend von den mit jeweils 5ml Gadolinium-Lösung hergestellten Zementproben weitere Reihen mit jeweils 4 ml, 3 ml und 2 ml Gadolinium-Lösungszusatz zu je ½ Zementpackung hergestellt. Da Gadolinium das derzeit stärkste bekannte MRT-Positiv-Kontrastmittel ist, sollte in diesen Messreihen das Maximalsignal in Abhängigkeit vom Flüssigkeitszusatz untersucht werden. Aus den Messungen der Zementprüfkörper der *Tabelle 27* zeigte sich bereits, dass bei einem Zusatz von nur 1 ml Lösung ein zu geringes Signal erzeugt wurde, so dass auf eine Messreihe mit nur 1 ml Flüssigkeitszusatz verzichtet wurde. Alle Prüfkörper wurden mindestens zweimal hergestellt und die Ergebnisse durch jeweils mindestens zwei Messungen erhoben.

Dotarem® in µl / ml NaCl - Lösung	jeweils 4 ml Zusatz	jeweils 3 ml Zusatz	jeweils 2 ml Zusatz
0	1A ₄	1A ₃	1A ₂
0,5	1B ₄	1B ₃	1B ₂
1	1C ₄	1C ₃	1C ₂
3	1D ₄	1D ₃	1D ₂
5	1E ₄	1E ₃	1E ₂
7,5	1F ₄	1F ₃	1F ₂
10	1G ₄	1G ₃	1G ₂
12,5	1H ₄	1H ₃	1H ₂
15	1I ₄	1I ₃	1I ₂
17,5	1J ₄	1J ₃	1J ₂
20	1K ₄	1K ₃	1K ₂
22,5	1L ₄	1L ₃	1L ₂
25	1M ₄	1M ₃	1M ₂
27,5	1N ₄	1N ₃	1N ₂
30	1O ₄	1O ₃	1O ₂

Tabelle 29: Übersicht über die Zementprüfkörper der Gadolinium-Zemente mit 4 ml, 3 ml und 2 ml Kontrastmittellösungszusatz, die analog zu der bereits vorhandenen Zement-prüfkörperreihe mit 5 ml Kontrastmittellösungszusatz angefertigt wurden. Die Angaben beziehen sich jeweils auf 12 g PMMA und 5 ml MMA.

Wie bereits im Abschnitt 2.2.3 beschrieben, wurden die Signale der Zementproben nach Messung im MRT in der T1 TSE-Sequenz bestimmt und das SNR für die jeweilige Zementprobe berechnet und anschließend in einem Diagramm über der Konzentration aufgetragen.

2.2.6 Die interaktive, zeitlich optimierte Sequenz

Im Hinblick auf die interventionelle Anwendung des Zements und die zwingend notwendige Überwachung der Zementapplikation wurde die verwendete T1 Turbo-Spin-Echo-Sequenzen zeitlich optimiert. Es wurden humane Wirbelkörper mit der bereits verwendeten T1 TSE-Sequenz wiederholt dargestellt und die Parameter (TR, TE, α , FOV u.a.) so geändert, dass ein Kompromiss von guter anatomischer Darstellung und kurzer Messzeit erreicht wurde. So lieferte die T1 TSE nach der Optimierung 1 Bild / 2,4 s. Diese Sequenz wird im Weiteren als T1-interventional bezeichnet. Das Panorama HFO verfügt außerdem über einen „interactive mode“, der gerade für die Punktion des Wirbelkörpers, die zur Zementeinbringung notwendig ist, eine gute und schnelle Navigation ermöglicht. Bis zu vier frei wählbare Ebenen können in diesem Modus auf der Konsole gleichzeitig angezeigt werden. Per Mausklick kann die zu aktualisierende Ebene angewählt werden und das aktuelle Bild wird mit der optimierten Sequenz

innerhalb 2,4 s angezeigt. Auch die Planung der Ebenen kann während der Intervention an der Konsole frei geändert werden.

Sequenz	TR in [ms]	TE in [ms]	Slice Thickness in [mm]	Aquisition Matrix in [mm]	Flip Angle in [°]	Voxel Size in [mm]
T1 interventional	100	5	5	132; 84	110	0,625; 0,625

Tabelle 30: T1 interventional – eine zeitlich optimierte T1 TSE-Sequenz

Da eine Änderung der Sequenzparameter, insbesondere der TR- und TE-Zeiten, ebenfalls die Signale der Zementproben beeinflusste, wurden die Zementproben der Gadolinium- und Mangan-Reihe, in gleichem Setting wie bereits im Abschnitt 2.2.3 beschrieben, mit der zeitlich optimierten Sequenz gemessen. In jeweils zwei Messungen wurden 16 Schnittbilder der zylindrischen Zementproben akquiriert und ausgewertet. Die Signalintensität der Proben wurde unter Verwendung der Software JiveFX[®]-Viewer in einer ROI bestimmt, die SNR berechnet und in einem Diagramm über der Konzentration aufgetragen. Analog der bereits durchgeführten Flüssigkeitsreduktionstests wurden Zementproben wie in *Tabelle 29* beschrieben, in der T1 interventional Sequenz gemessen und wie im Abschnitt 2.2.3 erläutert, ausgewertet.

2.2.7 Kontrast zwischen Zement und Knochen ($CNR_{\text{cement/bone}}$)

Aus den ermittelten Signalintensitäten der unterschiedlichen Zementproben konnte die jeweils optimale Kontrastmittelkonzentration für die entsprechende Sequenz bestimmt werden. Um den Kontrast ($CNR_{\text{cement/bone}}$) zu ermitteln und gleichzeitig das Zementverhalten in der Knochenmatrix während der Aushärtung zu untersuchen, wurden zwei Zementinjektionen in tibiales Knochenmaterial, sowie fünf weitere Zementinjektionen in Wirbelkörper eines jungen Hausschweins durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden künstliche Knochendefekte angelegt, wie sie auch im Rahmen einer Kyphoplastie nach Wirbelkörperaufrichtung mittels Ballonkatheter vorliegen. Da der modifizierte Zement für die interventionelle Anwendung in MRT-Systemen konzipiert werden sollte, wurden die Zemente mit der optimalen Kontrastmittelkonzentration für die T1 interventional Sequenz angefertigt (10 μ l Dotarem[®] / ml NaCl-Lösung) und über eine 10 ml Einwegspritze eingebracht. Die Zementinjektion konnte somit in nahezu Echtzeit überwacht werden. Im Anschluss wurde das zementierte Knochenmaterial ebenfalls in der beschriebenen T1 TSE Sequenz gemessen. Nach erfolgreicher Visualisierung der Zementapplikation am Tierknochen sollte in einer weiteren Untersuchung der Kontrast des

modifizierten Zementes zu humanen Wirbelkörperknochen ermittelt werden. Ausgehend von den Versuchen am Tiermodell, wurden in zwei humanen Kadaver-Lendenwirbelsäulen künstliche Knochendefekte angelegt. Um eine kyphoplastische Prozedur zu simulieren, wurden verschiedene Defekte gesetzt und das jeweils entstandene Cavum nach MRT-navigierter, transpedikulärer Punktion mit Zement aufgefüllt. Im Hinblick auf eine mögliche spätere Durchführung einer Kyphoplastie im oMRT wurden diese Cavi auch mittels Ballonkatheter (Kyphon[®]) angelegt. Um die simulierte Aufrichtungsprozedur des Wirbelkörpers im oMRT zu kontrollieren, wurde der Ballon nicht mit einer radiodensen, sondern einer gadoliniumhaltigen Kontrastmittellösung (5 µl Dotarem[®] / ml NaCl-Lösung) gefüllt. Das Setting (Philips Panorama HFO, Head-Coil, T1 interventional und T1 TSE) aus den Messungen der Zementproben wurde bei diesen Untersuchungen beibehalten, um eine Vergleichbarkeit der Bildqualitäten und Signalintensitäten zu gewährleisten. Zusätzlich wurden die humanen, kyphoplastierten Wirbelkörper in fettunterdrückten Sequenzen gemessen. Ausgehend von der T1 interventional Sequenz wurde zusätzlich SPIR verwendet, um eine Reduktion des Fettmarksignals im Wirbelkörper zu erreichen.

Sequenz	TR [ms]	TE [ms]	Slice Thickness [mm]	Aquisition Matrix [mm]	Flip Angle [°]	Voxel Size [mm]
T1 interventional SPIR	634	6	5	200; 200	90	0,5; 0,5

Tabelle 31: Fettunterdrückte interventionelle Sequenz

Um die Kontraste von Knochenmaterial und Zement der einzelnen Messungen zu vergleichen, wurde jeweils die ($CNR_{\text{cement/bone}}$) nach folgender Formel berechnet:

$$CNR = (SI_{\text{Cement}} - SI_{\text{Bone}}) / N_{\text{Std. Dev.}}$$

Dabei gilt:

- CNR : Contrast-to-Noise-Ratio
- SI_{Cement} : Signalintensität des Zements im Wirbelkörper
- SI_{Bone} : Signalintensität der Knochenmatrix um den Zement
- $N_{\text{Std. Dev.}}$: Standardabweichung des Hintergrundrauschens

2.2.8 Mikroskopische Beurteilung der Zementproben

Es wurden jeweils drei Zementproben mit Flüssigkeitszusätzen von 0 bis 5 ml zur ½ Standardzementpackung hergestellt und zu jeder Probe drei Schnittpräparate angefertigt. Die zylindrischen Zementproben wurden mit einer oszillierenden Säge (Exakt®, Deutschland) auf eine Präparatdicke von 380 µm (± 5 µm) geschnitten. Zusätzlich wurde ein Teil der jeweils vorbereiteten Zementmasse während des Aushärtungsprozesses mikroskopiert. Die lichtmikroskopische Beurteilung erfolgte mit einem Durchlichtmikroskop (Leica® DM LB), unter Verwendung eines Objektivs mit 25-facher, 50-facher, 100-facher und 200-facher Vergrößerung. Die Dokumentation erfolgte über eine aufgesetzte Digitalkamera (Nikon CoolPix 995).

2.2.9 Bestimmung der Flüssigkeitsabgabe des modifizierten Zementes

Es wurden je fünf Zementproben (12 g MMA und 5 ml PMMA) mit Flüssigkeitszusätzen von 0-5 ml Natriumchloridlösung angefertigt. Die Zementkomponenten wurden in einem Kunststoffbecher angerührt und mit dem Becher zusammen nach 2 min Mischzeit gewogen. Zum Aushärten und Trocknen wurden die Zemente unter einen Luftabzug verbracht. Nach 48 h wurden die Zementproben erneut mit Becher gewogen. Über den Gewichtsverlust der einzelnen Proben wurde der Verlust an PMMA und Wasser bestimmt. Der Gewichtsverlust der fünf Zementproben ohne Zusatz von Natriumchloridlösung entsprach der experimentell ermittelten Menge des abdiffundierten MMA. Dieser Wert wurde in der weiteren Auswertung von den gemessenen Gewichtsverlusten der Zementproben mit Flüssigkeitszusätzen von 1-5 ml subtrahiert, um die Menge des Verlustes an Kochsalzlösung zu ermitteln.

2.2.10 Mangannachweis in der Umgebungsmatrix der Mangan-Zemente

Um festzustellen, welche Menge des in der Zementprobe enthaltenen Mangans über einen bestimmten Zeitraum an die umgebende Matrix abgegeben wird, wurden Zemente in eine Wassermatrix verbracht und die Mangankonzentration in dieser Flüssigkeit zu unterschiedlichen Zeitpunkten photometrisch bestimmt.

In einem ersten Schritt wurde eine Stammlösung hergestellt und die Genauigkeit der photometrischen Konzentrationsbestimmung geprüft. In einem Erlmayer-Kolben wurden 100 mg $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in 1 Liter VE-Wasser gelöst. Die Stammlösung wurde anschließend 1:10 mit 0,9 %-iger NaCl-Lösung verdünnt. Die so hergestellte Testlösung enthielt rechnerisch

10 mg $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ / l bzw. 2,7768 mg Mn / l. Es wurden drei Testlösungen nach diesem Schema erstellt und unter Verwendung der Reagenzien des Dr. Lange LCW 32, wurde jeweils die Mangankonzentration in der Testlösung photometrisch ermittelt und mit der rechnerisch bestimmten Menge verglichen. Nach Evaluation der Methode wurden 10 Zementmischungen angefertigt. Die Zementmasse wurde direkt in einem verschließbaren Zellkulturröhrchen (50 ml) angemischt, sodass 12 g PMMA, 5 ml MMA und 5 ml der Stammlösung 2 min mit einem Kunststoffspatel vermengt wurden. Zum Zeitpunkt der theoretischen Zementeinbringung (nach 2 min) wurden 25 ml 0,9 %-ige NaCl-Lösung in das Röhrchen gegeben, das anschließend in ein 37 °C warmes Wasserbad verbracht wurde. Nach jeweils 24 h, 48 h, 5 d, 12 d und 21 d wurden 4 ml der Zementmasse umgebenden Flüssigkeit abpipettiert und die Mangankonzentration in dieser Probe photometrisch bestimmt. Um zu ermitteln, wie viel Mangan insgesamt aus den Zementproben austrat, wurde jeweils rechnerisch die Differenz der ausgetretenen Absolutmenge des Mangans bestimmt und zu dem vorhergehenden Wert addiert. Um den Verlauf der Manganabgabe grafisch darzustellen, wurde die Manganmenge durch die Anzahl der Tage dividiert, die seit der vorhergehenden Konzentrationsbestimmung vergangen waren.

2.2.11 Materialtests des modifizierten PMMA-Zements

Die mechanischen Tests der Zementproben wurden in unserem Auftrag von aap (Biomaterials GmbH & Co. KG; Dieburg; Germany) durchgeführt.

Durch den Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung zum Knochenzement BonOs[®] wurde die Zementzusammensetzung verändert. Die sich daraus ergebenden Änderungen in den Zementeigenschaften sollten untersucht werden. Dazu wurde der Knochenzement BonOs[®] mit unterschiedlichen Volumina an Kochsalzlösung (von 0-5 ml bezogen auf 12 g PMMA und 5 ml MMA) angemischt. Zum einen wurden die Probenkörper auf ihre mechanischen Eigenschaften wie Biege- und Druckfestigkeit, zum anderen der Einfluss des Flüssigkeitszuschlages auf das Polymerisationsverhalten, also Viskosität, Aushärtungstemperatur und Aushärtungszeit (Setting time) untersucht. Die Materialprüfungen wurden entsprechend der Richtlinie ISO 5833:2002(E) durchgeführt.

2.2.11.1 Anmischen

Vor dem Anmischen wurde der Knochenzement und das benötigte Mischzubehör bei $23^{\circ}\text{C} \pm 1$ für 2 Stunden vorkonditioniert, um eine konstante Untersuchungstemperatur zu gewährleisten. Nach der Konditionierung wurde der Zement im Mischbecher bei $23^{\circ}\text{C} \pm 1$ angemischt. Dazu wurde zuerst das Monomer (5 ml), dann die Kochsalzlösung (0 ml, 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml und 5 ml) und darauf das Knochenzementpulver (12 g) in den Mischbecher gegeben. Alle drei Bestandteile wurden darauf für 2 min mit einem Mischstab gut vermischt. Somit wurden die Zementproben in gleicher Weise hergestellt wie auch in den der anderen Versuchsreihen.

2.2.11.2 4-Punkt-Biegemessung (Biegefestigkeit und Biegemodul)

Nach der Anmischphase wurde der Knochenzement in eine PTFE-Form gegeben. Diese Form wurde hergestellt, um Prüfkörper mit einer Länge von $75\text{ mm} \pm 0,1\text{ mm}$, einer Breite von $10\text{ mm} \pm 0,1\text{ mm}$ und einer Dicke von $3,3\text{ mm} \pm 0,1\text{ mm}$ erzeugen zu können. Die Form ist in der ISO 5833:2002(E) Norm für Knochenzemente spezifiziert. Nach der Aushärtung der Prüfkörper wurden diese auf Lufteinschlüsse oder Oberflächendefekte visuell untersucht. Außerdem wurden sie auf die richtige Länge abgerichtet. Abweichend von der ISO-Norm 5833:2002(E) wurden alle Prüfkörper zum Schutz vor Austrocknung unmittelbar nach der Präparation in VE Wasser aufbewahrt. 24 Stunden (± 2 Stunden) nach der Herstellung der Proben wurden die Biegefestigkeit und das Biegemodul mit einer Instron Universalprüfmaschine ermittelt. Die Proben wurden dazu auf eine Probenaufgabe gelegt. Bei der Messung wurde die Biegespannung gegen die Biegeverformung aufgenommen. Für jeden Prüfkörper wurden die Biegefestigkeit (B) und das Biegemodul (E) mit folgenden Gleichungen berechnet:

Formel 1: Berechnungsgleichung für die Biegefestigkeit

$$B = \frac{3Fa}{bh^2}$$

B	Biegemodul [MPa]
F	Kraft beim Bruch der Probe [N]
b	Mittelwert der Prüfkörperbreite [mm]
h	Mittelwert der Prüfkörperdicke [mm]
a	Abstand zwischen den inneren und äußeren Auflagepunkten (20 mm)

Formel 2: Berechnungsgleichung für das Biegemodul

$$E = \frac{\Delta F \cdot a}{4fbh^3} \cdot (3l^2 - 4a^2)$$

E Biegemodul [MPa]

ΔF Kraftdifferenz (50 N - 15 N = 35 N)

a Abstand zwischen den inneren und äußeren Auflagepunkten (20 mm)

f Differenz zwischen den Verformungen (Dehnung) bei den Biegekräften von 15 N und 50 N [mm]

b Mittelwert der Prüfkörperbreite [mm]

h Mittelwert der Prüfkörperdicke [mm]

l Abstand zwischen den äußeren Auflagepunkten (60 mm)

Der Mittelwert und die Standardabweichung der Biegefestigkeit und des Biegemoduls wurden durch mindestens fünf Prüfkörper bestimmt.

2.2.11.3 Druckfestigkeit

Im Anschluss an die Anmischphase wurde der Knochenzement in eine PTFE-Form gegeben, um Prüfkörper mit einer Länge von $12 \text{ mm} \pm 0,1 \text{ mm}$ und einem Durchmesser von $6 \text{ mm} \pm 0,1 \text{ mm}$ herzustellen. Diese Formgröße ist durch die ISO 5833:2002(E) für diese Untersuchung spezifiziert. Nach der Aushärtung wurden die Prüfkörper aus der Form gestoßen. Danach wurden die Prüfkörper visuell auf Lufteinschlüsse oder Oberflächendefekte untersucht. Außerdem wurden alle Prüfkörper auf die korrekte Form geschliffen. Zum Schutz vor Austrocknung wurden alle Prüfkörper abweichend von der ISO-Norm unmittelbar nach der Präparation in VE Wasser aufbewahrt. Nach 24 ± 2 Stunden wurden die Prüfkörper aufrecht stehend in die Instron Prüfmaschine gestellt. Die Messung erfolgte unmittelbar darauffolgend. Bei einem Vorschub von $22,70 \text{ mm/min}$ wird die Druckbelastung bis zum Versagen der Probe fortgesetzt. Die Druckkraft wurde gegen die Druckverformung aufgenommen.

Die Druckfestigkeit (σ) wurde aus der maximalen Kraft nach folgender Gleichung berechnet:

Formel 3: Berechnungsgleichung für die Druckfestigkeit

$$\sigma = \frac{F}{r^2 \cdot \pi}$$

F	Druckkraft [N]
r	Radius der Prüfkörper [mm]
σ	Druckfestigkeit [MPa]

Der Mittelwert und die Standardabweichung der Druckfestigkeit wurden durch mindestens fünf Prüfkörper bestimmt. Die Prüfkörper für die Druck- und Biegeeigenschaften wurden (je Gehalt an Kochsalzlösung) gleichzeitig hergestellt. Hierzu wurde die vierfache Menge des Knochenzementes angemischt.

2.2.11.4 Viskosität

Mittels einer Einwegspritze wurden 3 ml des Knochenzementes auf dem Boden des Rheometers aufgetragen und 1 min nach der Anmischphase wurde die Messung gestartet. Vom Gerät wurden alle 3 Sekunden der Betrag der Viskosität und das Speichermodul aufgenommen. Beendet wurde die Messung nach Erreichen eines Speichermodulwertes von 1 GPa. Nach der Messung wurde die Viskosität gegen die Zeit aufgetragen. Dabei wurde die Zeit ab dem Anmischen des Knochenzementes bis zum Start der Messung rückwirkend hinzugerechnet.

2.2.11.5 Temperatur und Aushärtungszeit

Für die Untersuchung wurde nach ISO 5833:2002(E) eine Teflonform (Temperaturform) mit einem passgenauen Stempel verwendet, der mit Bohrungen zum Entweichen überschüssigen Zementteiges versehen war. Durch das Loch im unteren Teil der Temperaturform wurde der mit dem Temperaturmessgerät verbundene Messdraht in die Form geführt. Nach der Anmischung wurde die Form zu 1/3 mit Zement gefüllt, sodass die verdrehte Spitze des Messdrahts mit Zement bedeckt war. Danach wurde der Stempel bis zum Anschlag hineingedrückt, wobei eine Probe mit einer Höhe von 6 mm und einem Durchmesser von 60 mm in der Form verblieb. Nach 3 min wurde das Programm gestartet. Über die Spitze des Messdrahtes wurde die Temperatur im Knochenzement während des Polymerisationsprozesses gemessen. Vom Messgerät wurde alle

3 Sekunden ein neuer Temperaturwert ermittelt. Nach dem Erreichen der maximalen Temperatur wurde die Messung beendet. Die „Setting temperature“ ist wie folgt definiert:

Formel 4: Berechnungsgleichung für „Setting temperature“

$$T_{set} = \frac{T_{max} + T_{amb}}{2}$$

T_{max} maximale Temperatur
 T_{amb} Raumtemperatur (23 °C)

Die „Setting time“ (t_{set}) wurde anhand der gemessenen „Setting temperature“ unter Verwendung von etablierten Datentabellen ermittelt.

3 Ergebnisse

3.1 Hydrierung des Knochenzementes

Die unter 2.2.2 beschriebenen Zementproben A bis F zeigten in den T1 und T2 gewichteten Turbo-Spin-Echo-Sequenzen die in der *Tabelle 27* dargestellten Signalintensitäten.

Zementprobe	SNR in T1	SNR in T2
A (0 ml)	kein Signal	kein Signal
B (1 ml)	2,15 ± 0,26	3,50 ± 0,67
C (2 ml)	6,15 ± 0,36	13,83 ± 0,69
D (3 ml)	9,70 ± 0,30	24,83 ± 0,59
E (4 ml)	13,35 ± 0,29	33,00 ± 0,64
F (5 ml)	14,30 ± 0,28	39,00 ± 0,78

Tabelle 32: Signal (SNR) der hydrierten Zementproben mit 1-5 ml Flüssigkeitszusätzen je 12 g PMMA-Pulver und 5 ml MMA-Flüssigkeit (entsprechend ½ Zementpackung)

Während die konventionelle Zementprobe (A) kein detektierbares Signal abgab, konnten die Zementproben mit Flüssigkeitszusatz alle im MRT visualisiert werden. Durch eine geringfügige Verlängerung der Mischzeit von 30 s auf 120 s gelang es, die Lösung relativ gleichmäßig mit dem Zement zu vermengen. Auch das MR-Bild zeigte jeweils ein relativ homogenes Bild der Zementproben.

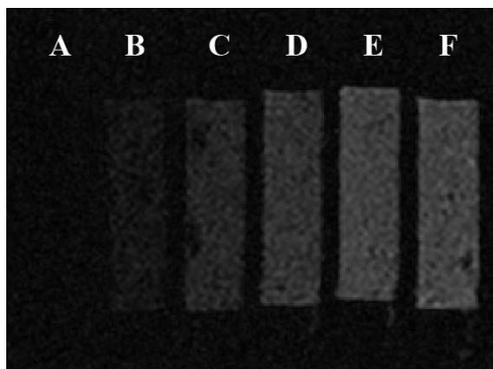


Abbildung 8: Zemente in T1 TSE
(siehe dazu *Tabelle 32*)

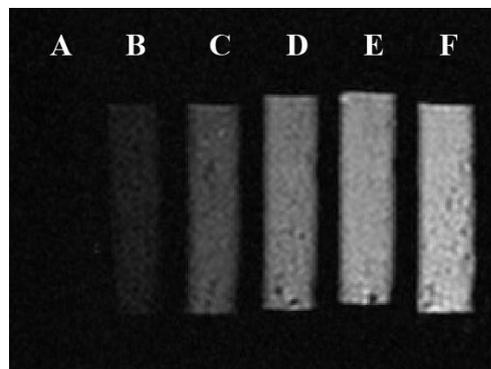


Abbildung 9: Zemente in T2 TSE
(siehe dazu *Tabelle 32*)

Größere Flüssigkeitseinschlüsse waren weder in den axialen noch in den longitudinalen Schnittbildern zu erkennen. Dies konnte als Zeichen dafür gewertet werden, dass sich die zugesetzte Flüssigkeit relativ gleichmäßig in der Zementmasse verteilte, trotz der hydrophoben Eigenschaften des ursprünglichen Knochenzements BonOs[®]. Bei den kleineren Signalminderungen in der Zementmatrix handelt es sich um kleinste Lufteinschlüsse, hervorgerufen durch die Probenkörperherstellung in den Spritzen. Da in T2-gewichteten Bildern Flüssigkeiten besonders hell zur Darstellung kommen, konnte in dieser Sequenz eine stärkere Signalzunahme der Zementproben beobachtet werden, als in T1-Wichtung. Bei Erhöhung des Flüssigkeitszusatzes in gleichbleibenden Schritten verringerte sich zunehmend der gewünschte Signalanstieg. Dementsprechend betrug der Faktor des Signalanstieges zwischen B und C 2,86 in T1 und 3,95 in T2, wohin gegen der Faktor von E nach F mit 1,07 in T1 und 1,18 in T2 deutlich geringer wurde.

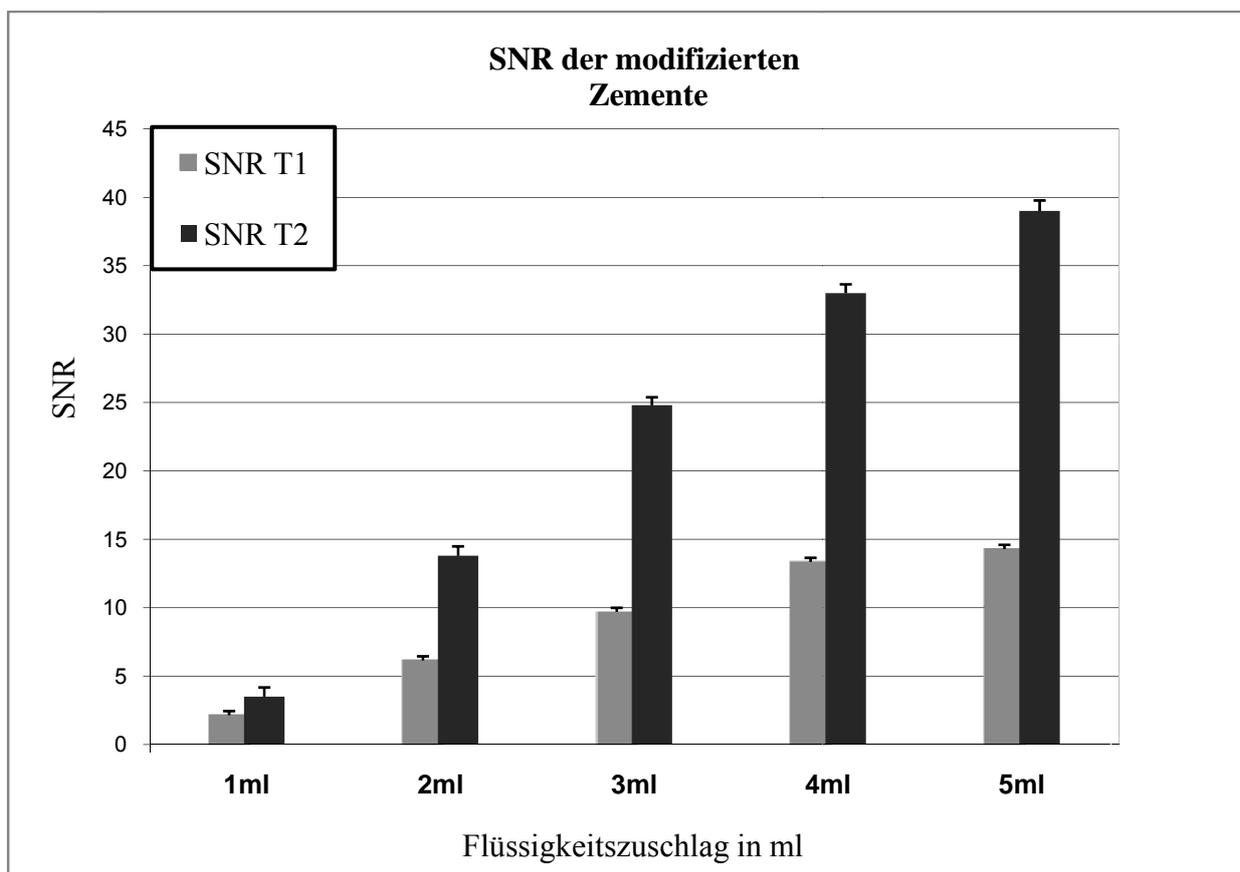


Diagramm 1: SNR der modifizierten Zemente B, mit 1 ml Flüssigkeitszusatz, bis F, mit 5 ml Flüssigkeitszusatz, je 12 g PMMA-Pulver und 5 ml MMA-Flüssigkeit (entsprechend ½ Zementpackung) Der Knochenzement ohne Flüssigkeitszusatz (A) wurde in diesem Diagramm nicht dargestellt, da kein Signal detektiert werden konnte.

3.2 Messergebnisse der Lösungen

3.2.1 SNR der Gd-DOTA-Lösungen

Die Gadoliniumlösungen zeigten die für diese Substanzklasse zu erwartende, typische Signalveränderung mit besonders positiver Signalverstärkung der Kochsalzlösung in der T1- und geringfügiger Signalverstärkung in der T2-Turbo-Spin-Echo-Sequenz bei niedriger Konzentration.

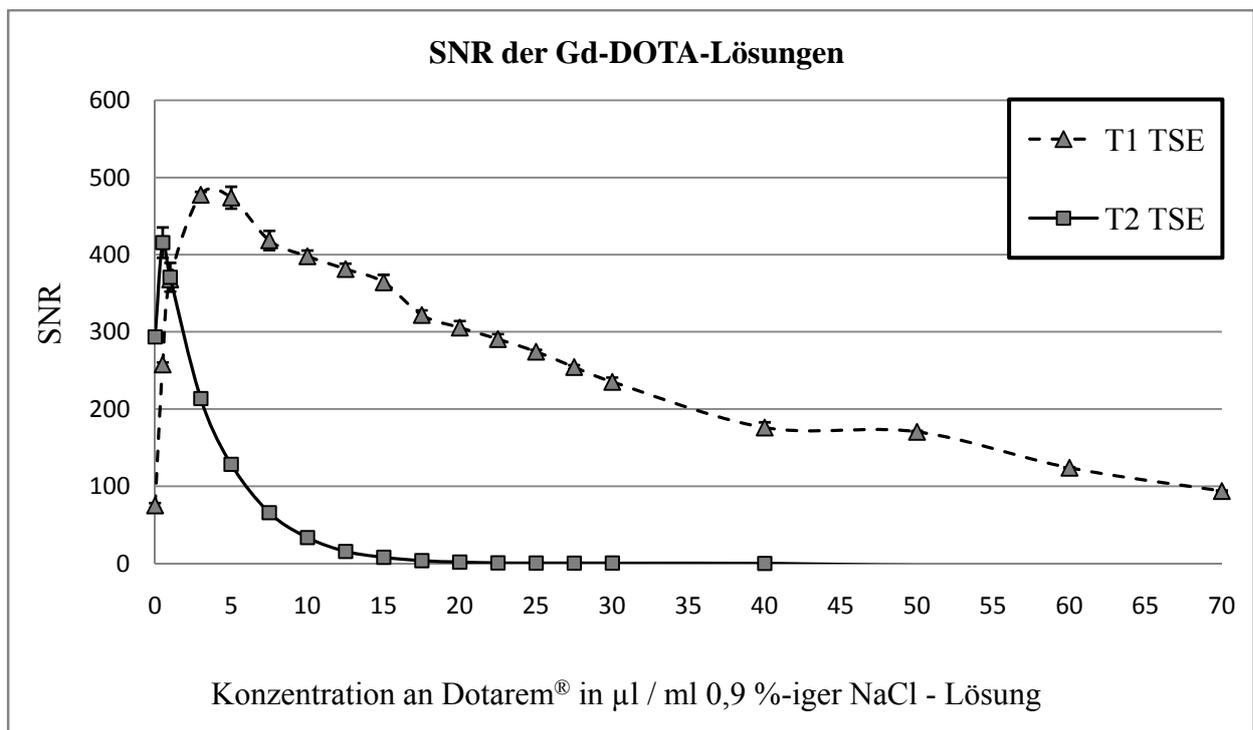


Diagramm 2: SNR-Werte der Gadoliniumlösungen aufgetragen über der Konzentration je ml 0,9 %-iger Kochsalzlösung

Das stärkste Signal der Proben, mit einem SNR_{max} von $478 \pm 4,08$ in T1, konnte bei einer Dotarem®-Konzentration von $3 \mu\text{l} / \text{ml}$ 0,9 %-iger NaCl-Lösung ermittelt werden. Dies entspricht einer Menge des aktiven Wirkstoffes Gadotersäure von $0,83796 \text{ mg} / \text{ml}$ 0,9 %-iger NaCl-Lösung. Während das Ausgangssignal der Kochsalzlösung bei einem SNR von $75 \pm 3,3$ lag, konnte in der T1-Wichtung eine Signalanhebung von über das 6-fache erreicht werden. Obwohl in der T2-Wichtung ein nur geringfügig niedrigeres SNR_{max} von $416 \pm 19,68$ bei einer Konzentration von $0,5 \mu\text{l}$ Dotarem® / ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung gemessen wurde, liegt der

signalverstärkende Faktor jedoch nur bei 1,42, da die physiologische Kochsalzlösung ohne Kontrastmittelzusatz bereits ein SNR von $294 \pm 7,42$ aufwies.

3.2.2 SNR der Eisen-(II/III)-Oxid-Nanopartikel-Lösungen

In der T2 gewichteten Turbo-Spin-Echo-Sequenz konnte das Signal der Proben durch den Zusatz von EndoremTM als Kontrastmittel nicht erreicht werden. Vielmehr wurde das Signal, selbst bei der geringsten der untersuchten Konzentrationen, abgeschwächt. In der T1- gewichteten Sequenz hingegen konnte eine Signalverstärkung der Lösungen bei geringen Konzentrationen beobachtet werden.

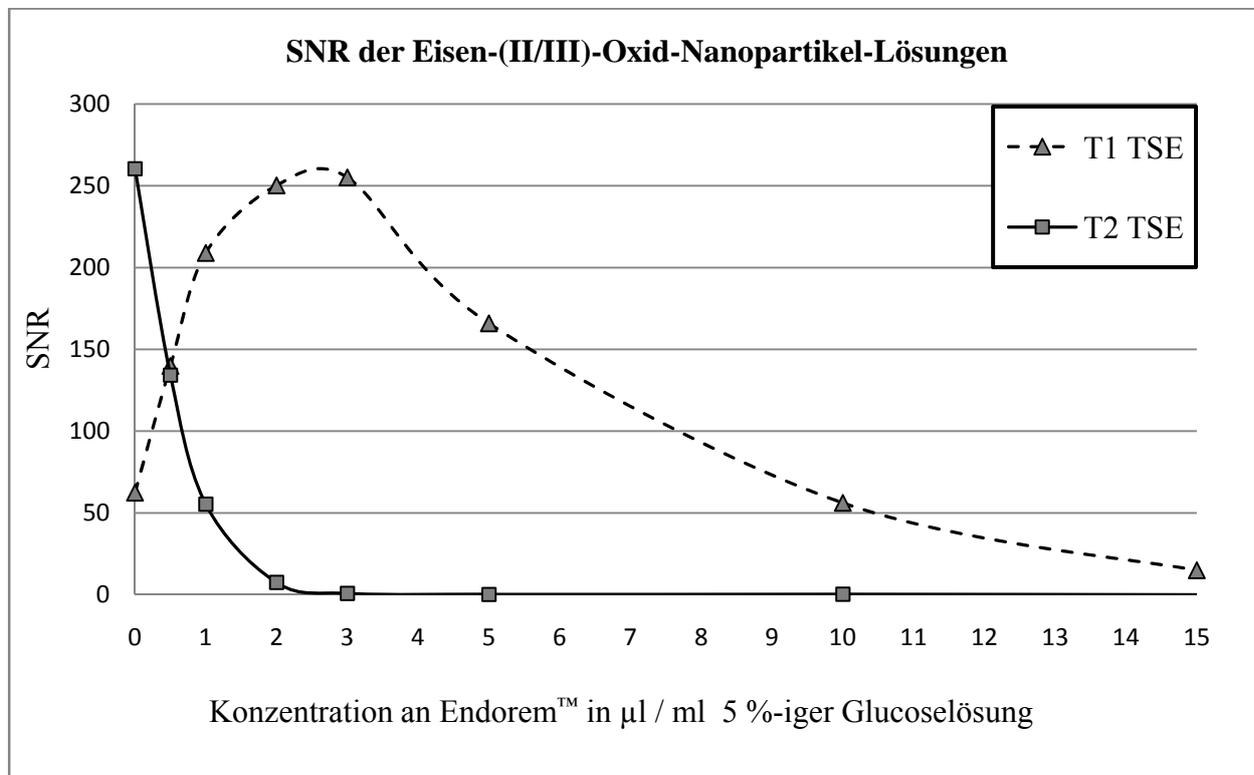


Diagramm 3: SNR-Werte der Endoremlösungen aufgetragen über der Konzentration je ml 5 %-iger Glukoselösung

Das stärkste Probensignal in der T1-Wichtung konnte bei einer EndoremTM-Konzentration von 3 $\mu\text{l} / \text{ml}$ 5 %-iger Glukose-Lösung gemessen werden. Das SNR dieser Probe betrug $255 \pm 27,22$ und stellte eine Signalverstärkung um das 4-fache der reinen Glukoselösung dar. Allerdings lagen diese Maximalwerte deutlich unter den maximalen SNR-Werten der Gadoliniumlösungen (SNR_{max} für Gd-DOTA-Lsg. in T1 = $478 \pm 4,08$).

3.2.3 SNR der Mangafodipir-Trinatrium-Lösungen

Der Mangankomplex Mangafodipir beeinflusste das Signal der Kochsalzlösung in der T1-gewichteten Sequenz stärker, als in der T2-gewichteten Turbo-Spin-Echo-Sequenz.

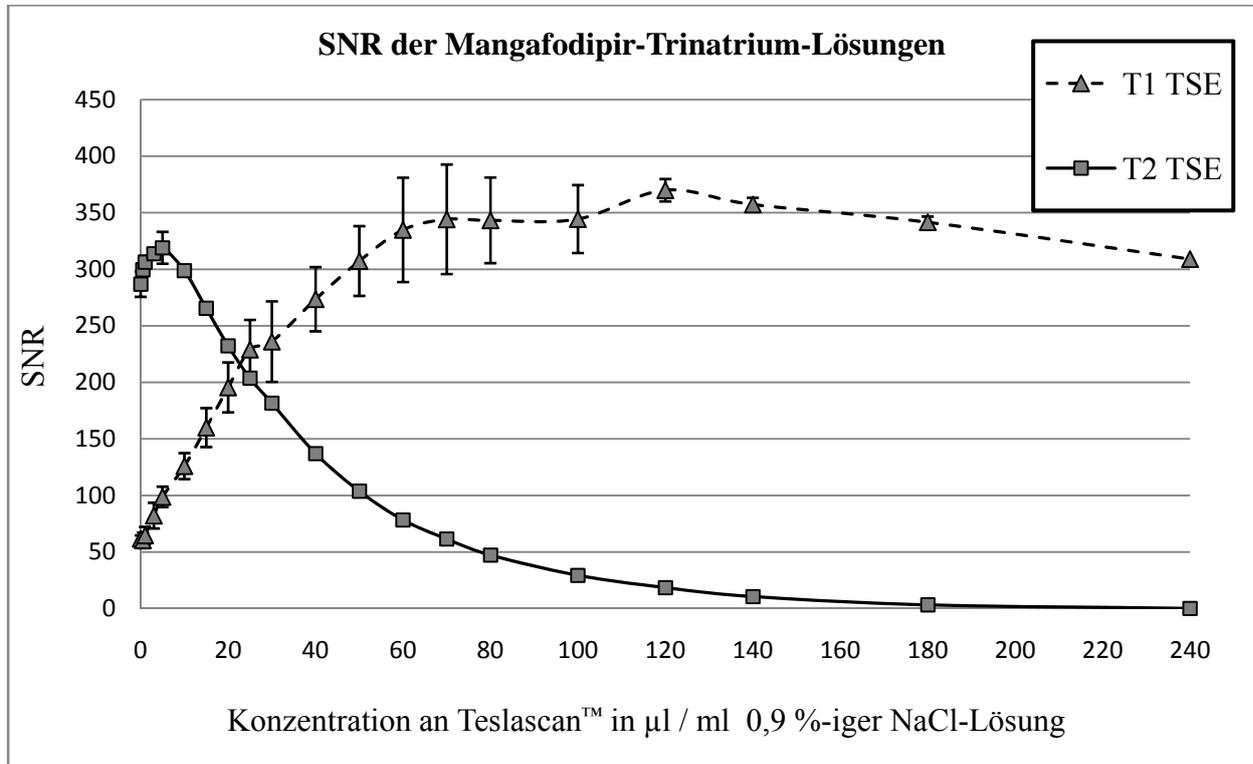


Diagramm 4: SNR-Werte der Teslascanlösungen aufgetragen über der Konzentration je ml 0,9 %-iger Kochsalzlösung

Die höchste Signalverstärkung der Testreihe in T1 konnte bei einer Teslascan™-Konzentration von 120 µl / ml NaCl-Lösung, also einer Mangafodipir-Konzentration von 0,8292 mg / ml NaCl-Lösung ermittelt werden. Die SNR dieser Probe betrug $370 \pm 9,89$, was einer Signalanhebung der Kochsalzlösung um etwa das 6-fache entsprach. Wie in dem *Diagramm 4* zu erkennen, war eine relativ große Änderung der Kontrastmittelkonzentration nötig, um deutliche Änderungen der Signalintensität zu erreichen. Des Weiteren zeigte sich in T1 eine Art Plateau hoher SNR-Werte im Konzentrationsbereich zwischen 70-240 µl Teslascan / ml NaCl-Lösung. In der T2 TSE-Sequenz konnte bei einer Teslascan™-Konzentration von 5 µl / ml NaCl-Lösung eine geringfügige SNR-Steigerung um das 1,1-fache auf ein SNR_{max} von 319 ± 14 ermittelt werden. Konzentrationen darüber hinaus bewirkten einen steilen Signalabfall in T2.

3.2.4 SNR der Mangan-(II)-Chlorid-4-Hydrat-Lösungen

Die hergestellte Lösung aus Manganchlorid und Kochsalzlösung zeigt deutlich die Signalbeeinflussung durch das Mangan. Besonders deutlich ist die positive Signalverstärkung in der T1-Wichtung, bei nur schwacher Signalanhebung in T2, bei geringen Konzentrationen, mit raschem anschließendem Signalabfall.

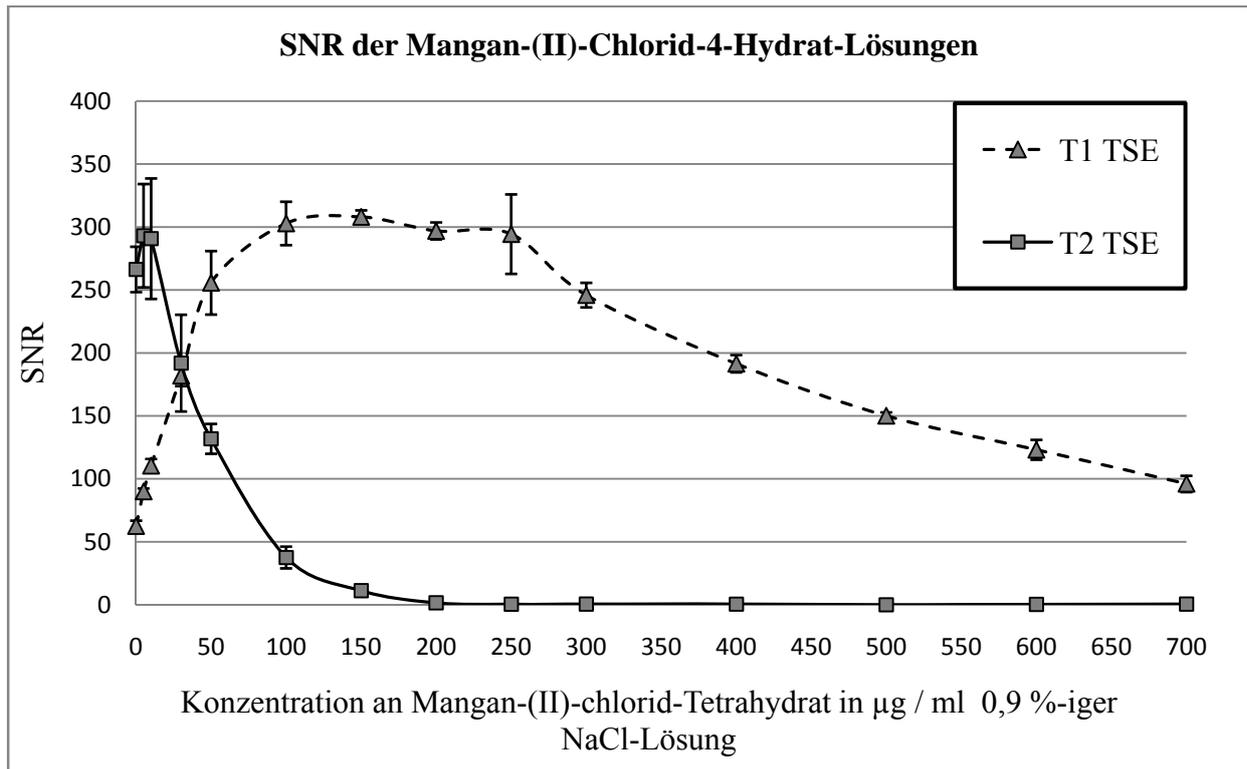


Diagramm 5: SNR-Werte der Manganchloridlösungen aufgetragen über der Konzentration je ml 0,9 %-iger Kochsalzlösung

Der Bereich der maximalen Signalstärke erstreckt sich über den Konzentrationsbereich von 100 bis 250 µg $\text{MnCl}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ / ml NaCl-Lösung, wobei der absolute Maximalwert bei einer Probenkonzentration von 150 µg $\text{MnCl}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ / ml NaCl-Lösung mit einem SNR_{max} von $308 \pm 5,28$ gemessen wurde. Somit konnte in T1 eine Signalanhebung um das 4,8-fache des Ausgangssignals der reinen Kochsalzlösung erreicht werden. In der T2 gewichteten Aufnahme wurde ein ähnlich hoher maximaler Wert SNR_{max} von 293 ± 41 bei einer Probenkonzentration von 5 µg $\text{MnCl}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ / ml NaCl-Lösung bestimmt. Bei einem jedoch im Vergleich dazu hohen Ausgangswert für die SNR der reinen Kochsalzlösung in T2 war der Faktor der Signalanhebung < 1 .

3.3 Messergebnisse der Zementproben

3.3.1 SNR der Gd-DOTA-Zemente

Die mit Gadoliniumlösung angereicherten Zementproben gaben sowohl in der T1- gewichteten, wie auch der T2-gewichteten Sequenz ein Signal. Dieses zeigte je nach Konzentration den typischen Signalverlauf von der positiven Signalverstärkung bis zur Signalabschwächung. In den *Abbildungen 8* und *9* wurde jeweils eine Ebene der Probenquerschnitte in T1 und T2 abgebildet.

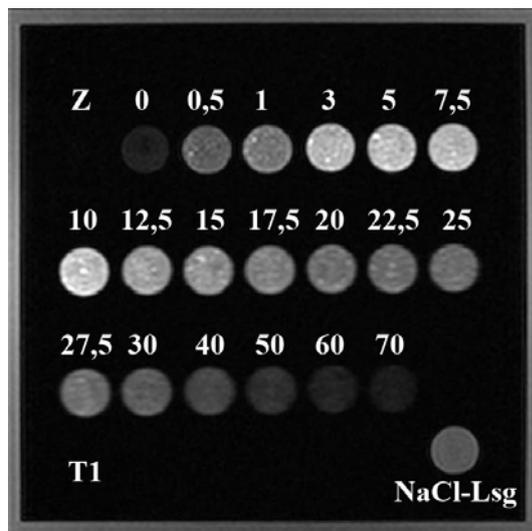


Abbildung 8: Querschnitte der Gd-DOTA-Zemente in T1 TSE mit Konzentration der Dotaremlösung in $\mu\text{l} / \text{ml}$ NaCl-Lösung ($Z = \text{PMMA-Zement BonOs}^{\text{®}}$)

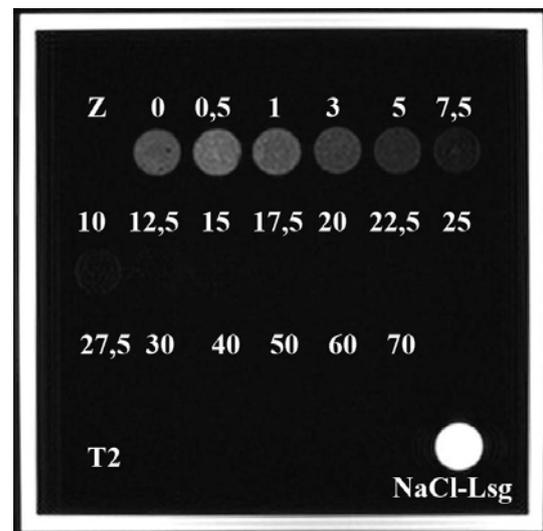


Abbildung 9: Querschnitte der Gd-DOTA-Zemente in T2 TSE mit Konzentration der Dotaremlösung in $\mu\text{l} / \text{ml}$ NaCl-Lösung ($Z = \text{PMMA-Zement BonOs}^{\text{®}}$)

Die modifizierte Zementmischung, bestehend aus 12 g PMMA-Pulver, 5 ml MMA-Lösung und 5 ml Gadoliniumlösung ließ sich gut anmischen. Nach 2 min bildete sich eine homogene Zementmasse, welche unter exothermer Energieabgabe aushärtete. Bei einem Zusatz von 5 ml einer Gadoliniumlösung mit einer Konzentration von $5 \mu\text{l Dotarem}^{\text{®}} / \text{ml NaCl-Lösung}$ wurde in T1 die höchste SNR der Probenreihe mit SNR_{max} von $122 \pm 8,2$ ermittelt, was einer Signalanhebung um das 7,6-fache gegenüber der Zementprobe, welche mit reiner NaCl-Lösung versetzt wurde, entsprach. In der T2-gewichteten Darstellung konnte durch den Zusatz von Gadolinium lediglich eine Steigerung um das 1,4-fache des Signals erreicht werden. Bei einer Konzentration von $0,5 \mu\text{l Dotarem}^{\text{®}} / \text{ml NaCl-Lösung}$ wurde in T2-Wichtung die SNR_{max} mit einem Wert von $80 \pm 8,7$ gemessen.

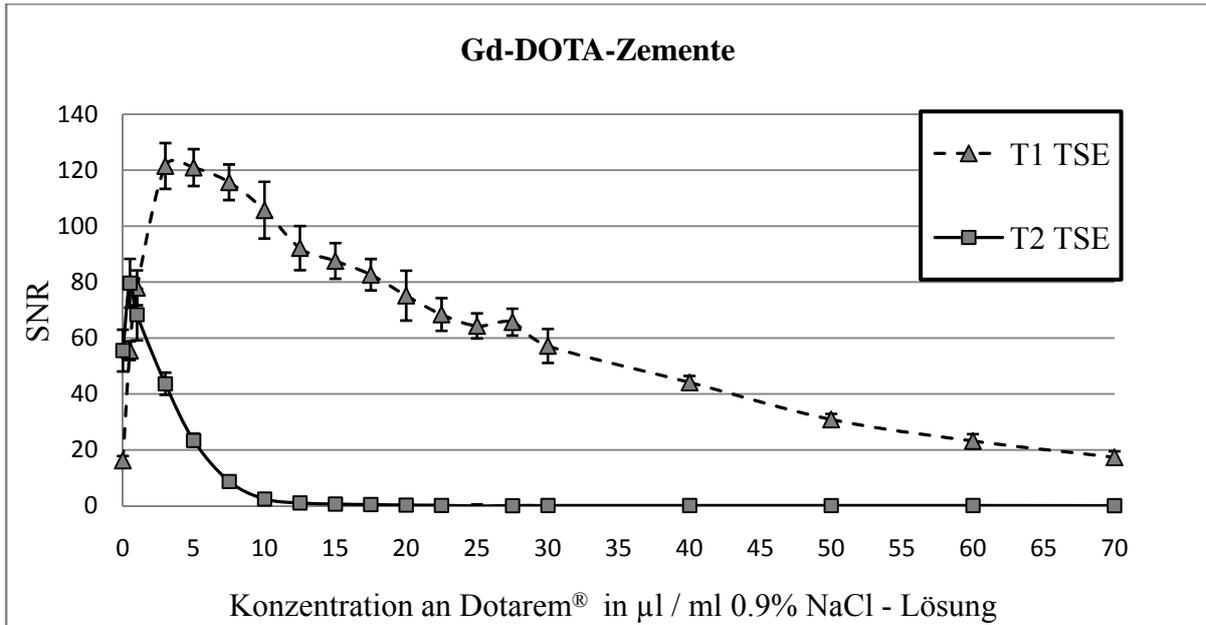


Diagramm 6: Darstellung der SNR-Werte für die mit Gadolinium-Lösung angereicherten Zementproben, aufgetragen über der Dotarem®-Konzentration der zugesetzten Lösung

3.3.2 SNR der Eisen-(II/III)-Oxid-Nanopartikel-Zemente

Die Anreicherung des herkömmlichen Zementes mit 5ml einer Endorem™-Glukoselösung ermöglichte dessen Visualisierung, sowohl in der T1, als auch in der T2 Turbo-Spin-Echo-Sequenz.

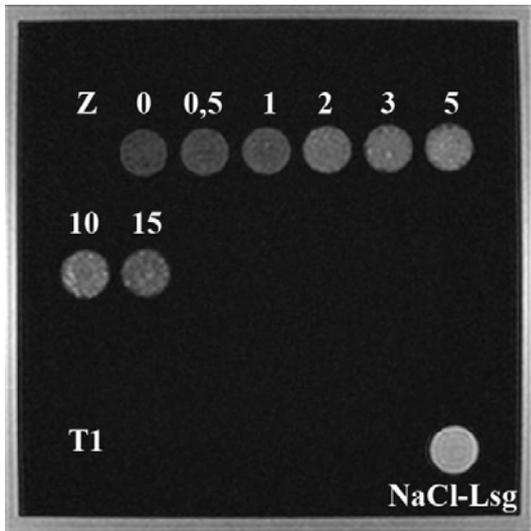


Abbildung 10: Querschnitte der Eisenoxidzemente in T1 TSE mit Konzentration der zugesetzten Lösung in µl Endorem™ / ml 5 %-iger Glc-Lsg. (Z = PMMA-Zement BonOs®)

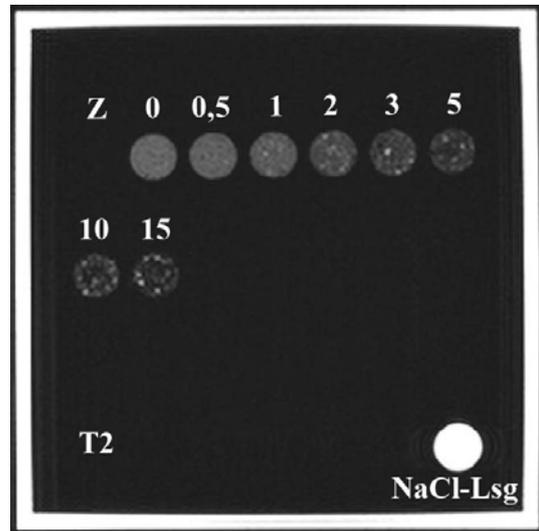


Abbildung 11: Querschnitte der Eisenoxidzemente in T2 TSE mit Konzentration der zugesetzten Lösung in µl Endorem™ / ml 5 %-iger Glc-Lsg. (Z = PMMA-Zement BonOs®)

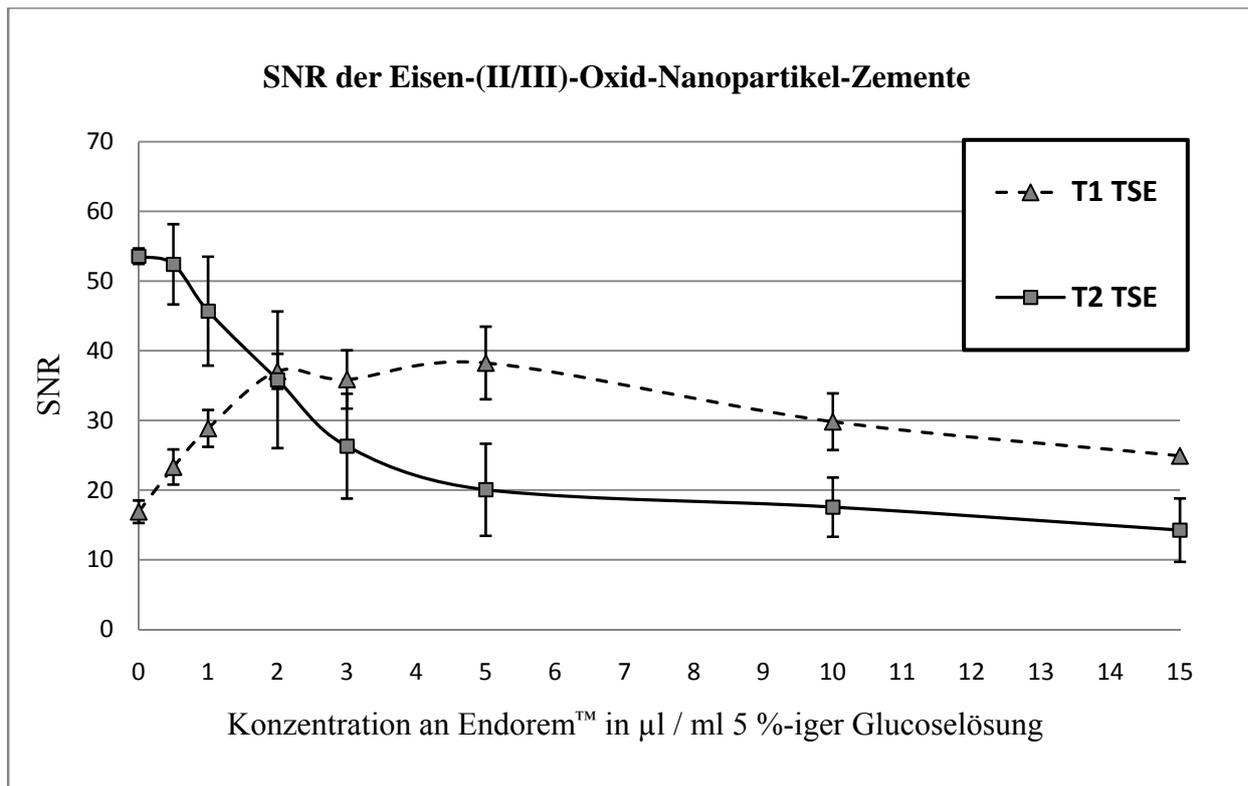


Diagramm 6: Darstellung der SNR-Werte für die mit Eisenoxid-Lösung angereicherten Zementproben, aufgetragen über der Endorem™-Konzentration der zugesetzten Lösung

Bei sehr geringen Mengen an Kontrastmittelzusatz wurde keine Auswirkung auf die Mischbarkeit der Zementkomponenten festgestellt. Es ließ sich eine relativ homogene Zementmasse anfertigen und es war kein Flüssigkeitsüberstand sichtbar. Bei Zusätzen von mehr als 10 µl/ml Glukoselösung wurde jedoch die Zementmasse inhomogen und die Kontrastmittellösung konnte nicht mehr gleichmäßig eingerührt werden. So kam es zur Ausbildung von deutlichen Flüssigkeitseinschlüssen und –überständen bei Konzentrationen von 200 µl/ml und mehr. Aus diesem Grund und da auch insbesondere bei den Eisenoxidpartikeln der niedrige Konzentrationsbereich untersucht werden sollte, wurde die Konzentrationsreihe nicht weitergeführt. Insgesamt war das Signal der mit Eisenoxid-Lösung hergestellten und untersuchten Zementproben sehr gering. Der maximale Wert für die SNR_{max} in T1-Wichtung betrug etwa 37 ± 5 in einem Konzentrationsbereich zwischen 2 bis 5 µl Endorem™ / ml 5 %-iger Glukoselösung. Somit konnte das Signal des modifizierten Zementes durch den Zusatz von Endorem™ als Kontrastmittel in T1 etwas mehr als verdoppelt werden (Faktor 2,2). In der T2-gewichteten Sequenz bewirkte die Zugabe der Eisenoxidnanopartikel selbst in der geringsten, getesteten Dosis von 0,5 µl Endorem™ / ml 5 %-iger Glukoselösung eine Signalabschwächung, die bei höheren Konzentrationen zu einem weiteren Abfall der SNR-Werte führte.

3.3.3 SNR der Mangafodipir-Trinatrium-Zemente

Alle Zementproben, denen der Mangankomplex Mangafodipir (MnDPDP) in Form von Teslascan™ zugesetzt wurde, konnten in der T1-gewichteten Sequenz dargestellt werden. Während die Proben mit geringerer Konzentration in der T2-Wichtung gut darstellbar waren, nahm die Signalintensität bei höheren Konzentrationen stark ab.

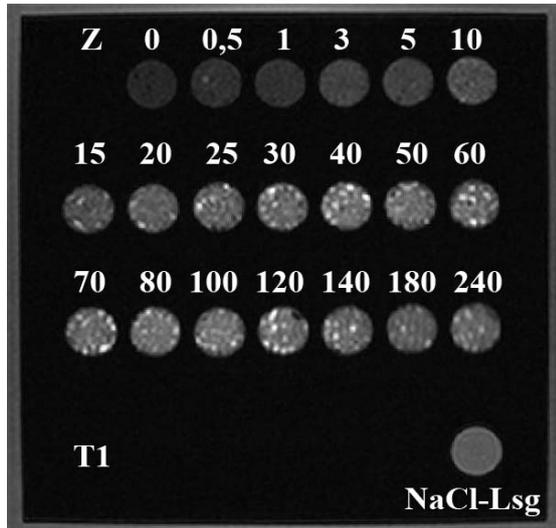


Abbildung 12: Querschnitte der Mangafodipir-Zemente in T1 TSE mit Konzentrationsangabe der Mangan-komplex-Lösung in µl Teslascan™ / ml NaCl-Lsg. (Z = PMMA-Zement BonOs®)

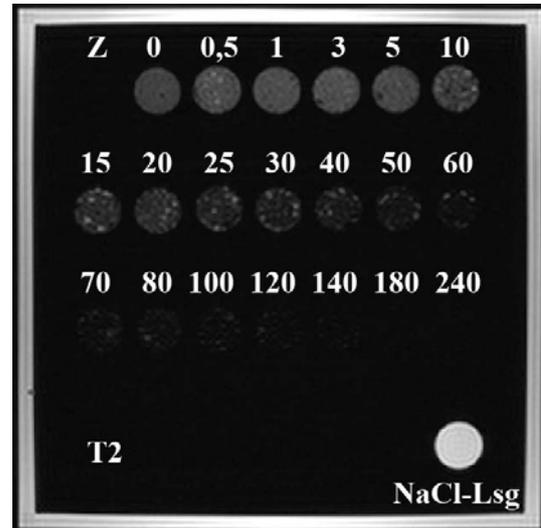


Abbildung 13: Querschnitte der Mangafodipir-Zemente in T2 TSE mit Konzentrationsangabe der Mangan-komplex-Lösung in µl Teslascan™ / ml NaCl-Lsg. (Z = PMMA-Zement BonOs®)

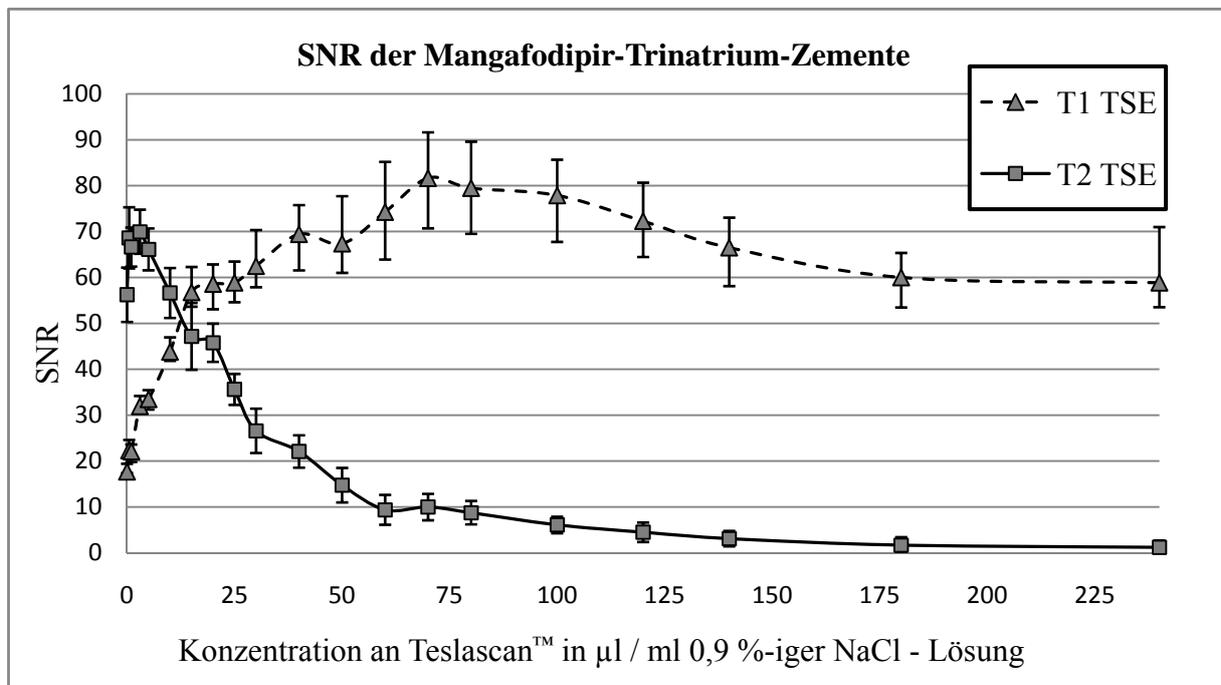


Diagramm 7: Darstellung der SNR-Werte für die mit MnDPDP-Lösung angereicherten Zementproben aufgetragen über der Teslascan™-Konzentration der zugesetzten Lösung

Das Vermischen der Teslascan™-Lösung mit den Zementkomponenten gestaltete sich schwierig. Es kam zu Flüssigkeitsüberständen, die sich nicht in den Zement einarbeiten ließen. Auf den Querschnittbildern der Proben waren deutliche Kontrastmittellösungs-einschlüsse zu erkennen, was sich in einem unruhigen Verlauf der SNR-Kurve (*Diagramm 7*) niederschlug. Dennoch konnte die Signalintensität der Zementproben verstärkt werden. Mit einem SNR_{max} von etwa $82 \pm 9,98$ in T1, das bei einer Kontrastmittelkonzentration von $70 \mu\text{l}$ Teslascan™ / ml NaCl-Lösung bestimmt wurde, konnte eine Steigerung der Signalintensität zur Probe ohne Kontrastmittel um das 4,5-fache ermittelt werden. Im Gegensatz dazu fiel die Signalanhebung in der T2-Wichtung eher gering aus. Das SNR_{max} konnte in dieser Sequenz bei einer Kontrastmittelkonzentration von $3 \mu\text{l}$ Teslascan™ / ml NaCl-Lösung mit einem Wert von $70 \pm 4,8$ bestimmt werden, sodass der Faktor der Signalsteigerung lediglich 1,25 betrug.

3.3.4 Mangan-(II)-Chlorid-4-Hydrat-Zemente

Wie auch in den Lösungsreihen zu erkennen, kann durch die paramagnetische Eigenschaft des Mangans das Signal der Zemente positiv beeinflusst werden. Dies gilt prinzipiell sowohl für die T1- als auch die T2-gewichteten TSE-Sequenzen.

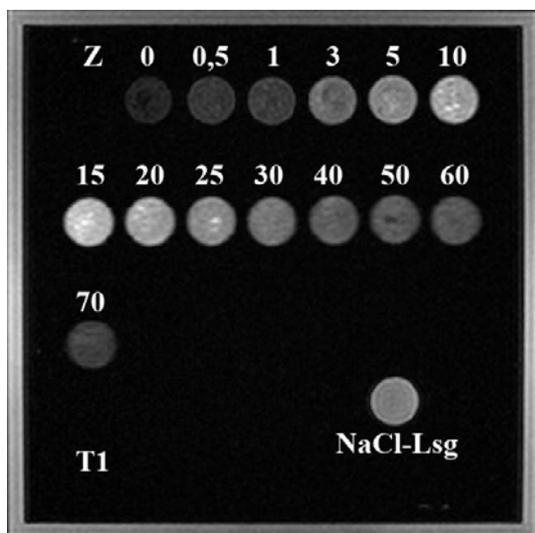


Abbildung 14: Querschnitte der Manganchlorid-Zemente in T1 TSE mit Konzentrationsangabe der Manganchlorid-Lösung in μg Manganchlorid / ml NaCl-Lsg. (Z = PMMA-Zement BonOs®)

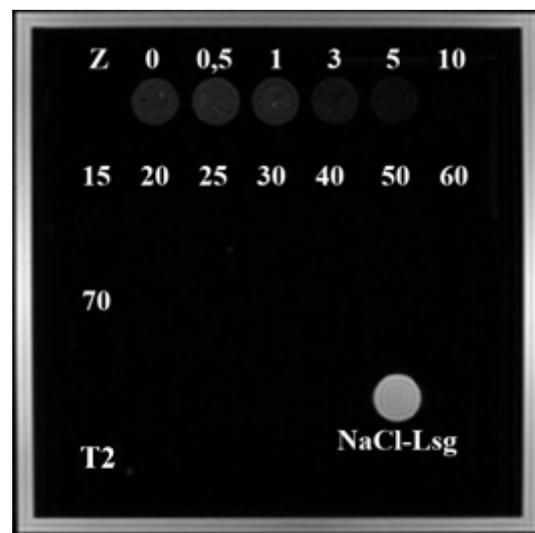


Abbildung 15: Querschnitte der Manganchlorid-Zemente in T2 TSE mit Konzentrationsangabe der Manganchlorid-Lösung in μg Manganchlorid / ml NaCl-Lsg. (Z = PMMA-Zement BonOs®)

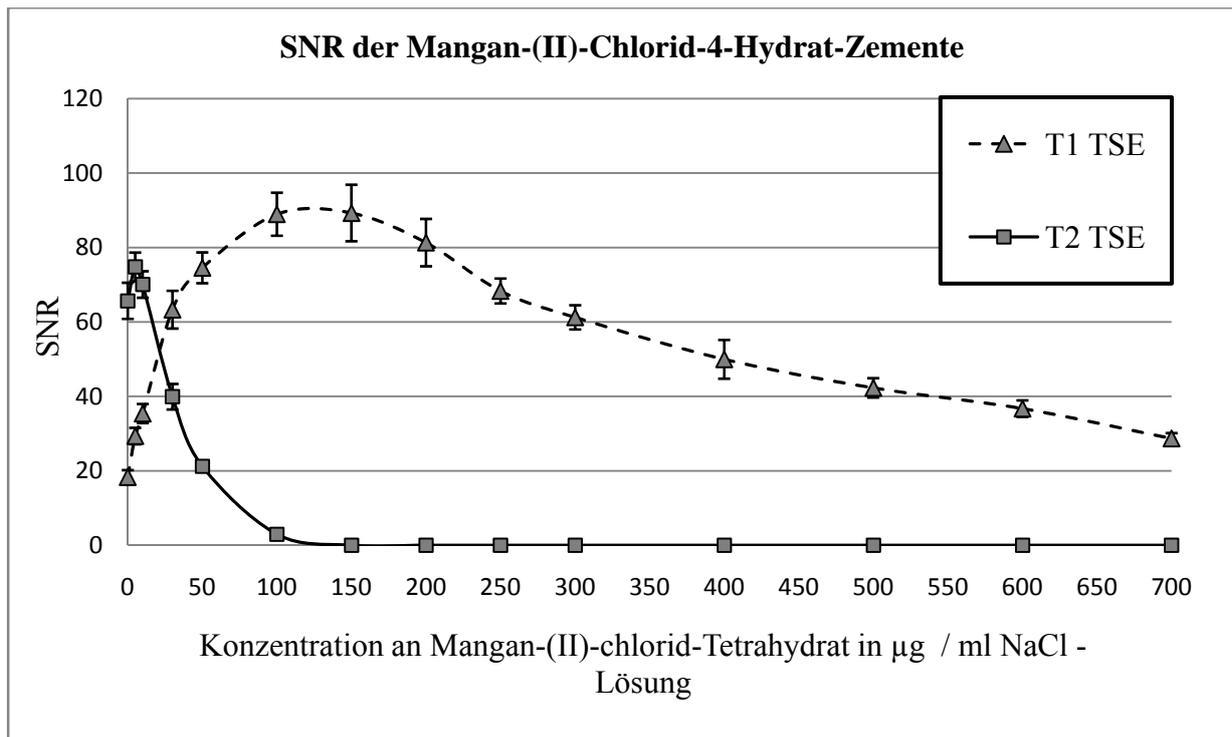


Diagramm 8: Darstellung der SNR-Werte für die mit Manganchlorid-Lösung angereicherten Zementproben, aufgetragen über der $\text{MnCl}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Konzentration der zugesetzten Lösung

Die Manganchlorid-Lösung ließ sich zusammen mit den Zementkomponenten gut verarbeiten. Nach dem Anrühren der Zementmasse zeigten sich kaum Flüssigkeitsüberstände. Auch in den MRT-Bildern der gemessenen Zementproben fanden sich kaum Kontrastmittellösungseinschlüsse. Die modifizierten Zementproben stellen sich relativ homogen dar, was auch in geringen Standardabweichungen der einzelnen Messwerte (*Diagramm 8*) resultierte. Das maximale Signal SNR_{max} von $89 \pm 7,59$ in der T1 TSE wurde bei einer Probenkonzentration von $150 \mu\text{g MnCl}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O} / \text{ml NaCl-Lösung}$ bestimmt. Dies entspricht einer Konzentration reinen Mangans von etwa $41,65 \mu\text{g} / \text{ml NaCl-Lösung}$. Bei dieser Kontrastmittelkonzentration konnte eine Steigerung der Signalintensität durch Kontrastmittelzusatz um den Faktor 4,9 erreicht werden. In der T2 TSE war ein geringer Signalanstieg bei einer niedrigeren Konzentration von $5 \mu\text{g MnCl}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O} / \text{ml NaCl-Lösung}$ zu beobachten. Die Signalverstärkung war jedoch sehr gering und konnte mit einer SNR_{max} von $75 \pm 3,86$ in T2 lediglich um den Faktor 1,14 erhöht werden. Der Anstieg ist zwar messbar, jedoch ein positiver Beitrag zur Visualisierung des Zements in T2-gewichteten TSE-Darstellungen konnte nicht erreicht werden. Bei höheren Konzentrationen erfolgte erwartungsgemäß ein Signalabfall bis hin zur Signalauslöschung, sowohl in T1 als auch in T2.

3.4 Abhängigkeit des Zement-Signals vom Flüssigkeitszusatz

Unter Reduktion des Flüssigkeitszuschlages kam es zu einer Änderung der Signalintensität der Zementproben, die in den folgenden Abbildungen dargestellt wurde.

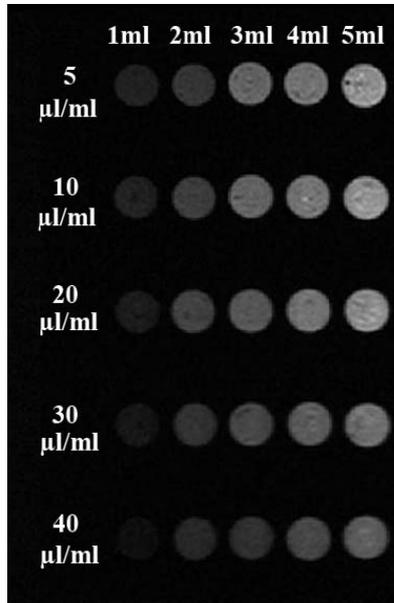


Abbildung 16: Zementproben mit Flüssigkeitszuschlägen von 1 bis 5 ml bei Angabe der Konzentration in $\mu\text{l/ml}$ Dotarem[®] / ml NaCl-Lösung

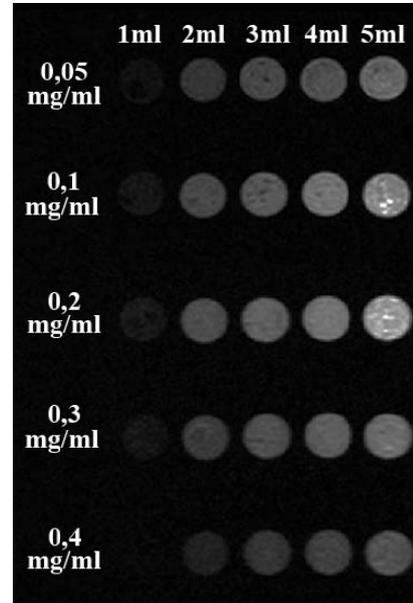


Abbildung 17: Zementproben mit Flüssigkeitszuschlägen von 1 bis 5 ml bei Angabe der Konzentration in mg $\text{MnCl}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ / ml NaCl-Lösung

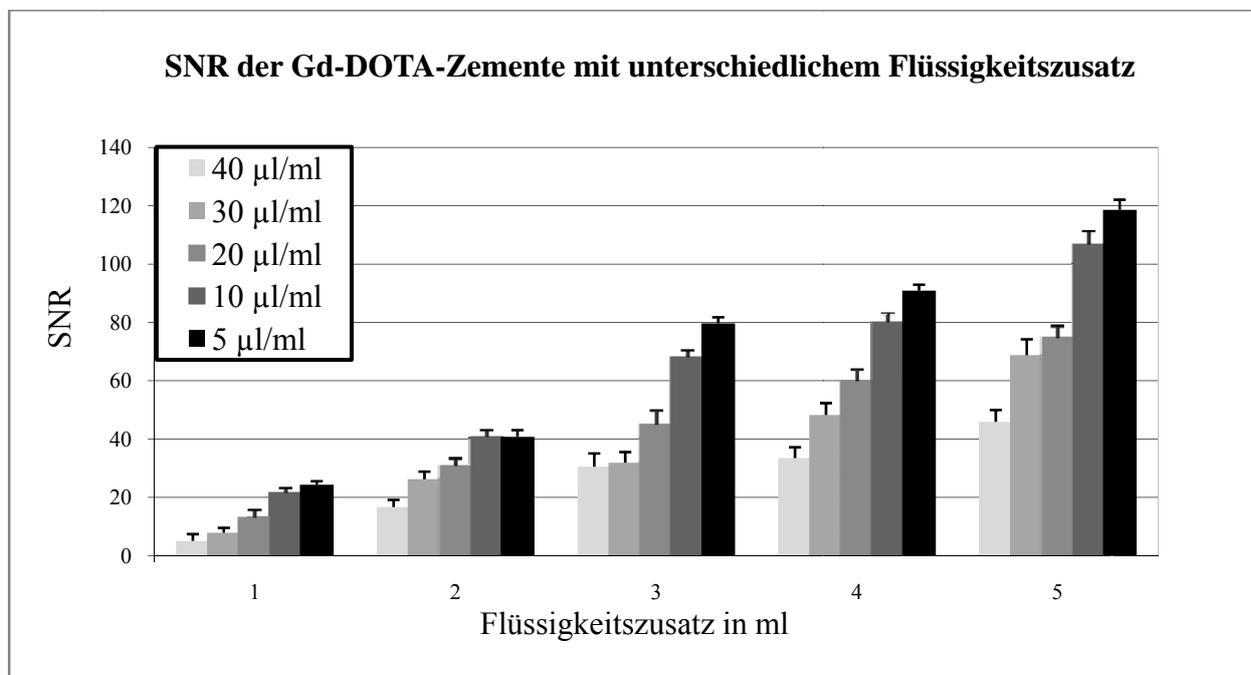


Diagramm 9: SNR der Gd-DOTA-Zemente bei unterschiedlichen Konzentrationen in Abhängigkeit vom Flüssigkeitszusatz

Die Zementproben in den *Abbildungen 16* und *17* zeigten erwartungsgemäß einen Signalabfall bei Reduktion des Flüssigkeitszuschlages. Bei der Betrachtung der Querschnittbilder der Zementproben in der T1 TSE zeigen sowohl die Gadolinium-Zemente, als auch die Manganchlorid-Zemente ein ähnliches Signalverhalten in Abhängigkeit von der Kontrastmittelkonzentration und der Menge des Flüssigkeitszusatzes.

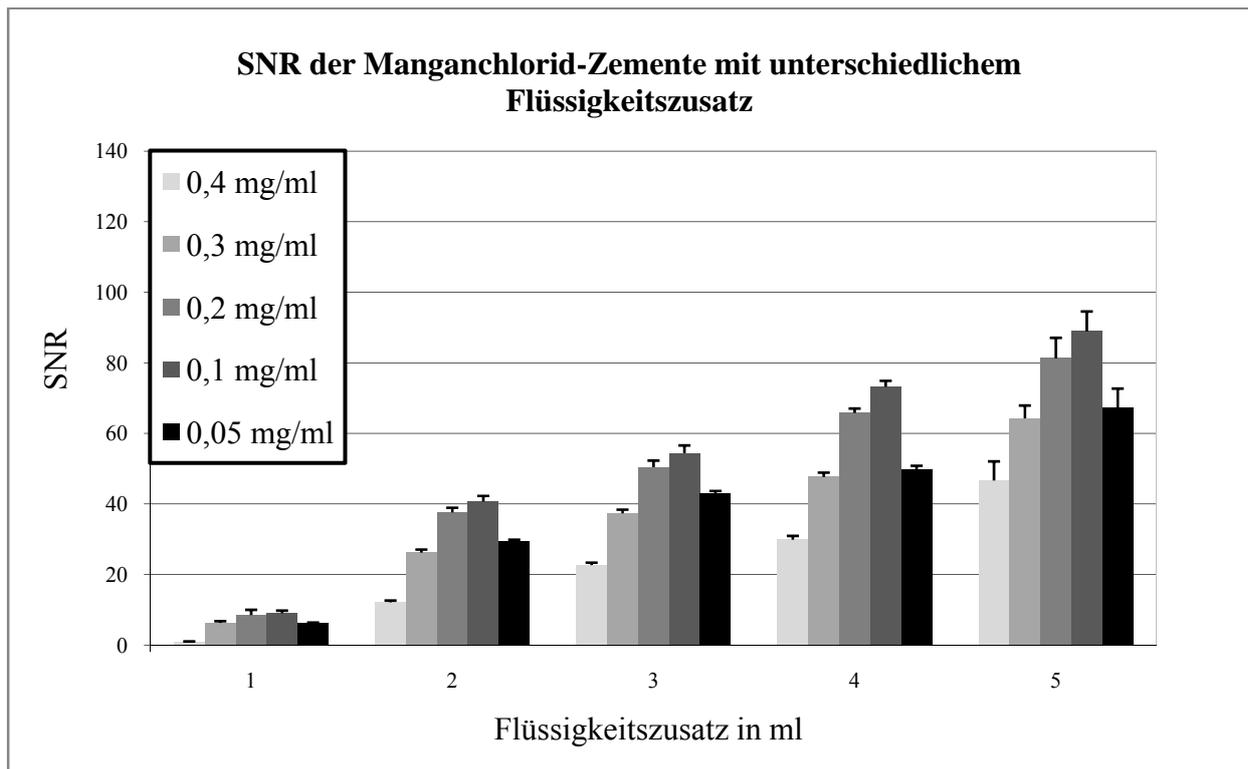


Diagramm 10: SNR der Manganchlorid-Zemente bei unterschiedlichen Konzentrationen in Abhängigkeit vom Flüssigkeitszusatz

Um den subjektiven Bildeindruck zu objektivieren sind die SNR-Werte der Proben berechnet und in den *Diagrammen 9* und *10* dargestellt worden. Hier bestätigte sich, dass sich das Zement-signal in Abhängigkeit von der Menge der zugesetzten Flüssigkeit änderte, jedoch wurde eine Verschiebung der optimalen Kontrastmittelkonzentration bei unterschiedlichen Mengen an Flüssigkeitszusätzen nicht beobachtet. Die Zementproben, welche mit Kontrastmittellösungen im optimalen Konzentrationsbereich (Dotarem® 5-10 µl / ml NaCl-Lsg. und MnCl₂4H₂O 0,1-0,2 mg / ml NaCl-Lsg.) angereichert wurden zeigten bei jeder gemessenen Zuschlagsmenge von 1 bis 5 ml stets das stärkste Signal. Bei einem Gesamtvolumen des ursprünglichen Zementes (12 g PMMA-Pulver und 5 ml MMA-Lösung) von 12,5 ml, entsprach der Zusatz von 5 ml etwa

28,6 % des Gesamtvolumens. Es wurde eine Reduktion bis auf 1 ml, also etwa 7,4 % Volumenanteil, reduziert. Der Zement war bei dieser geringen Menge an Flüssigkeitszusatz nur sehr schwer und nicht bei allen Kontrastmittelkonzentrationen detektierbar.

In der weiterführenden Testreihe mit Gadolinium-Lösungen, wurden die bereits in den ersten Übersichtsmessungen gewonnenen Daten bestätigt. Im nachfolgenden *Diagramm 11* wurden die Ergebnisse dieser Versuchsreihen dargestellt. Hierbei wurde deutlich, dass zwischen Kontrastmittellösungszusätzen von 4 ml gegenüber 5 ml nur geringe Unterschiede in den maximal induzierbaren Signalen auftraten. In beiden Reihen lag die SNR_{max} bei einer Konzentration von $3 \mu\text{l}$ Dotarem[®] / ml NaCl-Lösung und betrug bei 5 ml Lösungszusatz $SNR_{max} = 121,5 \pm 8,2$ gegenüber $SNR_{max} = 116,2 \pm 6,2$ bei 4 ml Lösungszusatz.

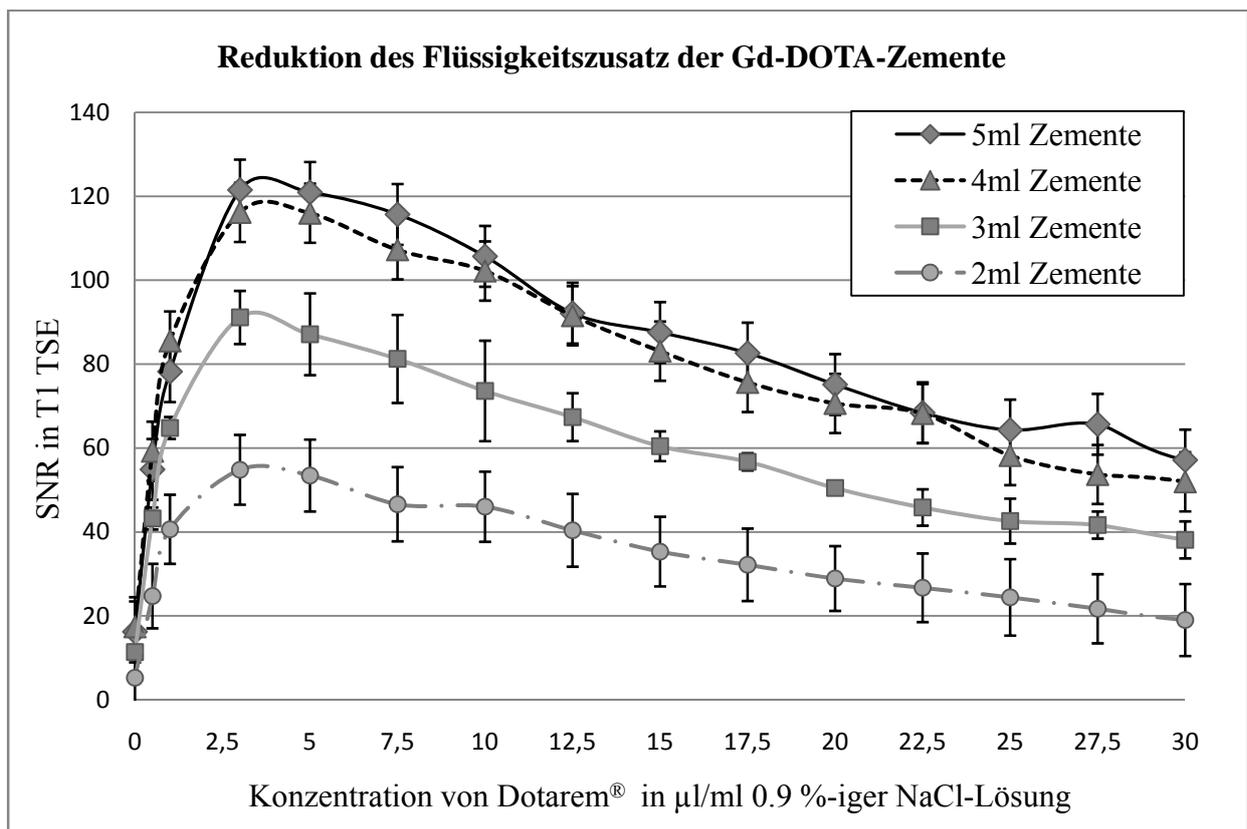


Diagramm 11: Ausgehend vom maximalen Flüssigkeitszusatz von 5 ml je $\frac{1}{2}$ Zementpackung wurden Zemente mit 4 ml, 3 ml und 2 ml Lösungszusatz hergestellt und das Signal über der Konzentration der Kontrastmittellösung aufgetragen.

3.5 Signale der Zementproben in der zeitlich optimierten Sequenz

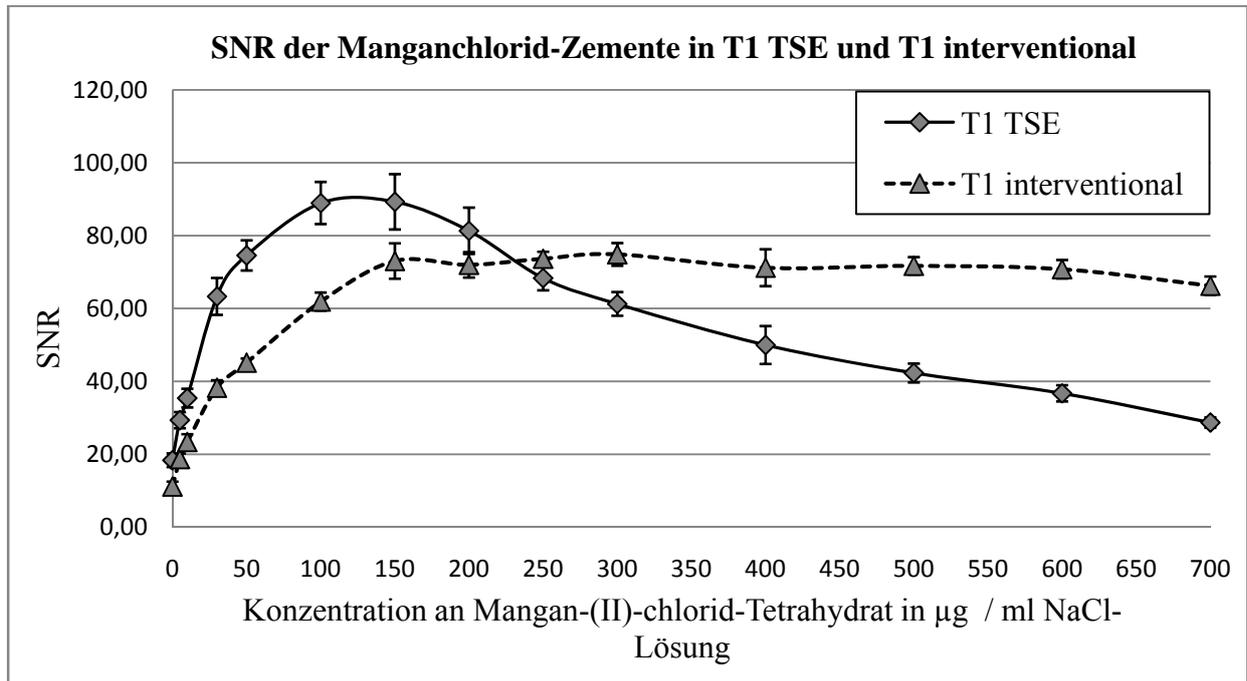


Diagramm 12: Darstellung der SNR-Werte für Zementproben gemessen in der T1 TSE und T1 interventional aufgetragen über der jeweiligen Konzentration an Manganchlorid

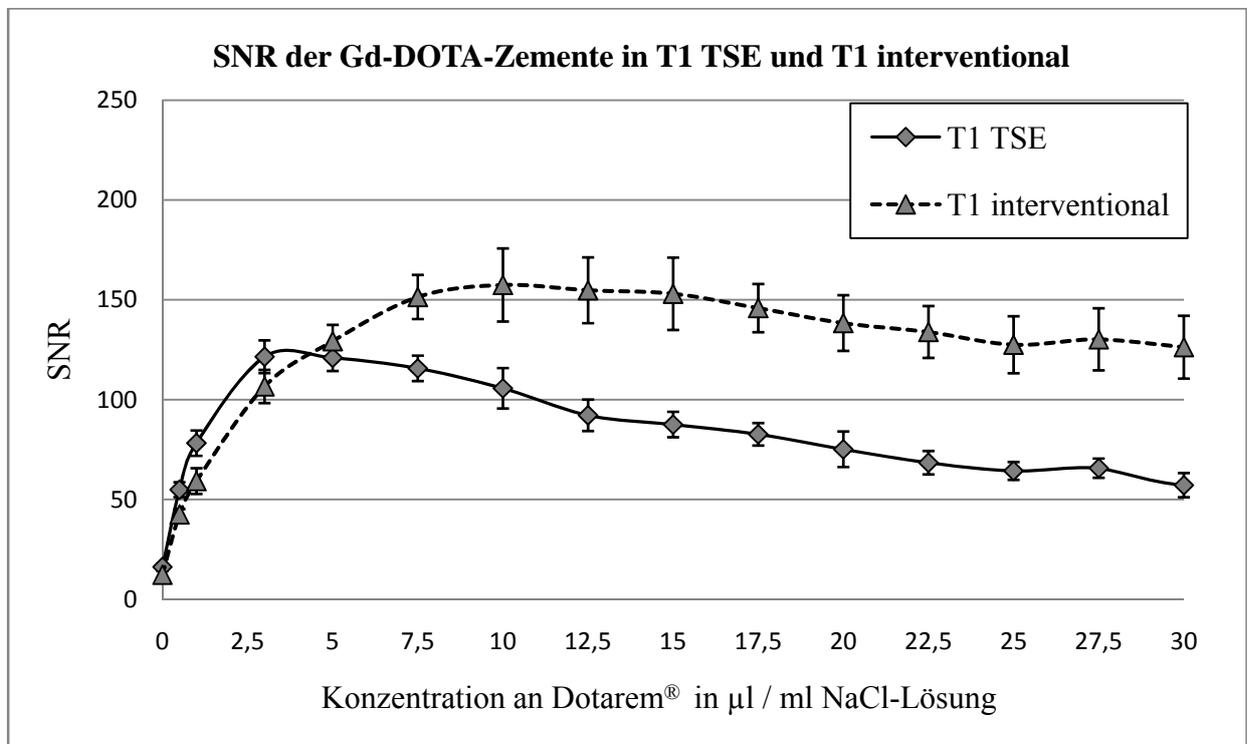


Diagramm 13: Darstellung der SNR-Werte für Zementproben gemessen in der T1 TSE und T1 interventional aufgetragen über der jeweiligen Konzentration an Manganchlorid

Die Signalintensitäten, gemessen in der T1-interventional-Sequenz, der untersuchten Zementproben, die zum einen mit einer Gadolinium-Lösung und zum anderen mit einer Manganchloridlösung angereichert wurden, sind in den *Diagrammen 12* und *13* dargestellt worden.

Da bei der Modifikation der Sequenz ausschließlich danach optimiert wurde, eine möglichst kurze Messzeit bei möglichst guter anatomischer Darstellung zu erreichen, wurden auch die TR- und TE-Zeiten verändert. Somit kam es zu einer Verschiebung der maximalen Signalintensität zu höheren Konzentrationen hin. Während die SNR_{max} in der T1 TSE bei jeder Zusatzmenge an Flüssigkeit bei einer Konzentration von 3-5 μl Gadolinium / ml NaCl-Lösung lag, wurde die SNR_{max} in der T1 interventional Sequenz bei einer Konzentration von 7,5-12,5 μl Gadolinium / ml NaCl-Lösung ermittelt. Außerdem zeigte sich, dass ein sehr gutes Signal in der interventionellen Sequenz über einen wesentlich breiteren Konzentrationsbereich, als in der T1 TSE erreicht werden konnte.

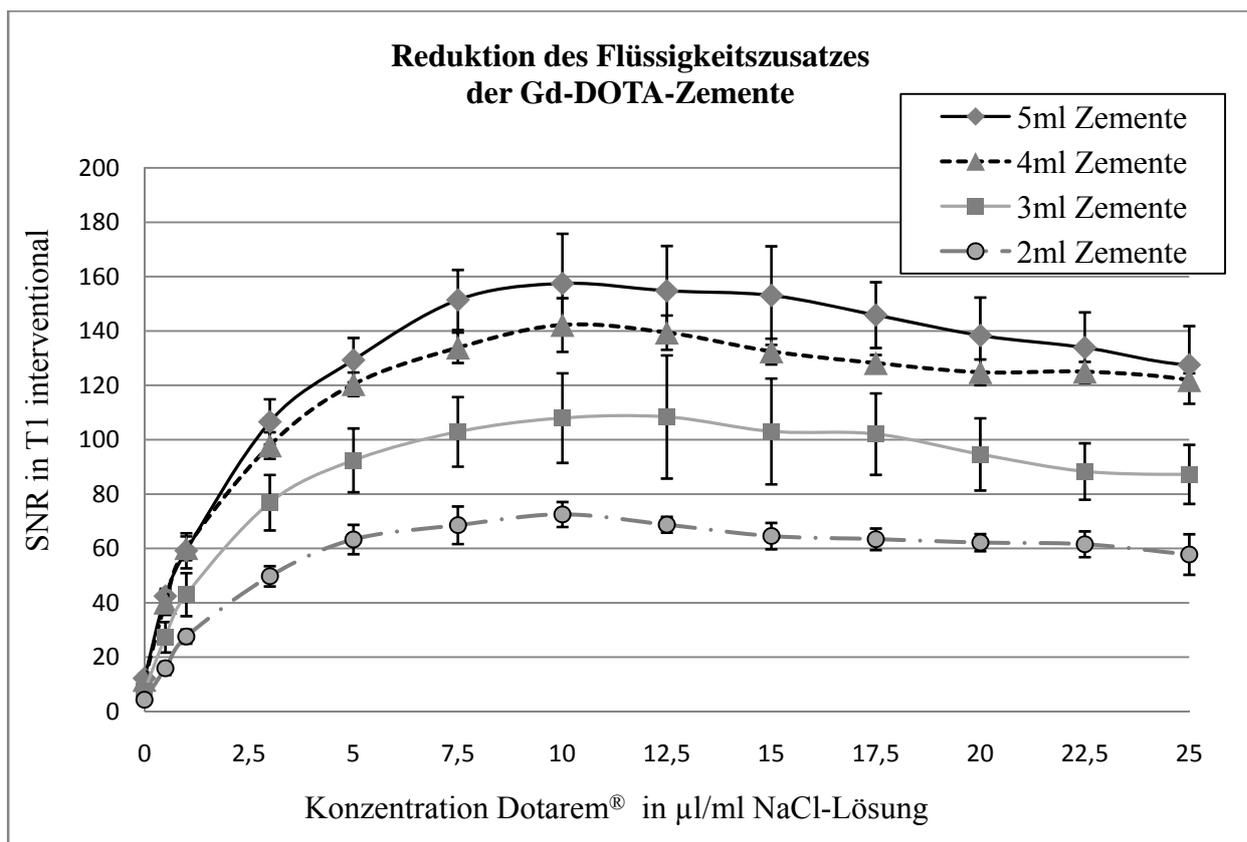


Diagramm 14: Ausgehend vom maximalen Flüssigkeitszusatz von 5 ml je $\frac{1}{2}$ Zementpackung wurden Zemente mit 4 ml, 3 ml und 2 ml Lösungszusatz hergestellt und das Signal [SNR] über der Konzentration der Kontrastmittellösung aufgetragen.

Auf Grund der starken paramagnetischen Eigenschaften des Gadoliniums wurde durch die Verkürzung der TR- und TE-Zeiten in der T1 interventional Sequenz noch ein deutlich höheres Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR_{max} in T1 int. = 158 ± 18) erreicht, als dies in der T1 TSE-Sequenz der Fall war (SNR_{max} T1 TSE = $122 \pm 8,2$). In der Versuchsreihe der Manganchlorid-Zemente zeigte sich keine Erhöhung der SNR-Werte durch die Änderung der Sequenzparameter. Durch die kürzeren Zeitintervalle sank der SNR Wert gegenüber der T1 TSE von $\text{SNR}_{\text{max}} = 89 \pm 7,59$ auf $\text{SNR}_{\text{max}} = 73 \pm 5$ in der T1 interventional. Jedoch zeigte sich auch bei den Proben der Manganchlorid-Zemente, dass in der interventionellen Sequenz der Konzentrationsbereich für ein optimales SNR deutlich breiter ist als in der T1 TSE – Sequenz. In den Testmessungen zur Reduktion der Flüssigkeitszuschläge zeigte sich erwartungsgemäß eine Abnahme der SNR bei gleichzeitiger Abnahme des Zusatzes an Kontrastmittellösung. Die Messwerte sind im *Diagramm 14* dargestellt. Bei allen Testreihen von 2 bis 5 ml Zuschlagsmenge lag das SNR_{max} bei einer Konzentration von $10 \mu\text{l}$ Dotarem[®] / ml NaCl-Lösung.

3.6 Kontrast von Zement und Knochen

Die ersten Zementapplikationen, die im Rahmen der Kontrastuntersuchung durchgeführt wurden, erfolgten in Schweinstibiae, in denen zuvor künstliche Defekte angelegt wurden.

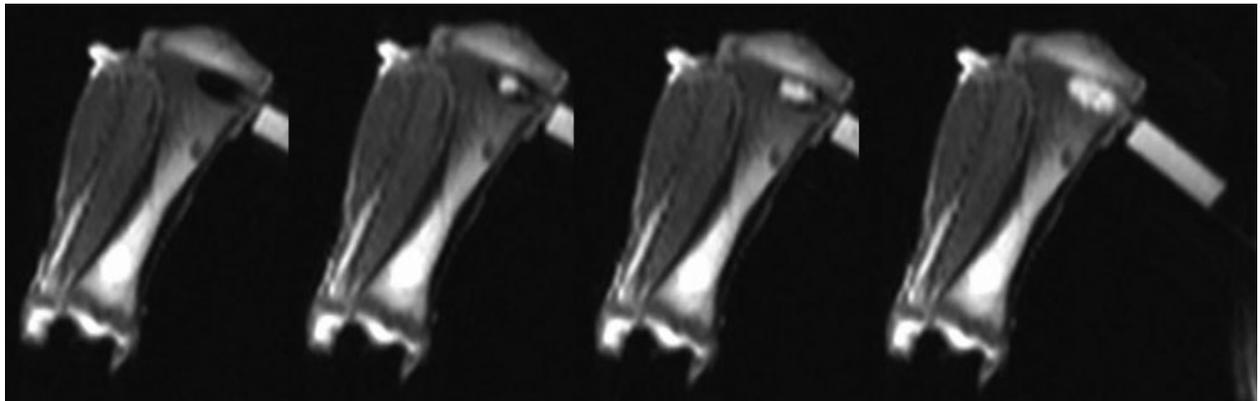


Abb. 18: Zementapplikation in eine Schweinstibia in T1 interventional

Wie in *Abbildung 18* dargestellt, ließ sich die Zementapplikation des modifizierten Gadoliniumzements in die Tibia gut visualisieren. Im Bereich der proximalen Tibia wurde eine $\text{CNR}_{\text{Cement/Bone}}$ von 137 ± 7 ermittelt und somit eine sehr gute Abgrenzbarkeit des Zements von der Knochenmatrix erreicht. Kritisch betrachtet werden musste jedoch auch die Tatsache, dass der distale Teil der Tibia über eine weitaus höhere Signalintensität als der proximale Teil

verfügte. Wäre die Zementinjektion an dieser Stelle erfolgt, wäre der Zement wesentlich schlechter von der Knochenmatrix abgrenzbar gewesen. In der Darstellung der zementierten Tibia mit der T1 TSE, stellte sich der Zement nahezu isointens zur umgebenden Knochenmatrix dar. Die berechnete $CNR_{Cement/Bone}$ betrug $22 \pm 0,4$. Dies lag unter anderem daran, dass der Knochenzement für die T1 interventionell optimiert wurde, also mehr Gadolinium enthielt, was durch die kürzeren Echozeiten der interventionellen Sequenz zu einem besseren Signal führte. Aus technischen Gründen konnten die Echozeiten der T1 TSE Sequenz nicht in gleichem Maße verkürzt werden. Jedoch ließ sich der Zement visualisieren und es war auch in dieser Sequenz sicher beurteilbar, dass der Defekt in der proximalen Tibia zumindest in der dargestellten Ebene vollständig aufgefüllt wurde und keine relevanten Aussparungen vorlagen.

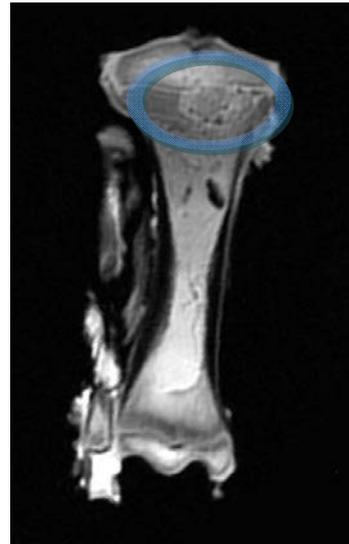


Abb. 19: Zementierte Tibia eines Hausschweins in T1 TSE

Da der Zement in der minimalinvasiven Wirbelsäulen Chirurgie zum Einsatz kommen soll, wurden anschließend an die Versuche am tibialen Knochen, weitere Zementapplikationen an der Wirbelsäule eines Hausschweins durchgeführt.



Abb. 20: Zementierter unterer Wirbelkörper in T1 interventional

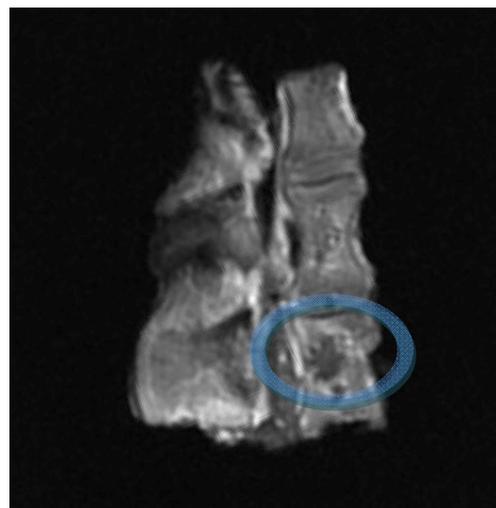


Abb. 21: Zementierter unterer Wirbelkörper in T1 TSE

In der T1 interventional Sequenz stellte sich der für diese Sequenz optimierte Gadoliniumzement hyperintens dar und konnte entsprechend gut von der tibialen Knochenmatrix abgegrenzt werden. Die aus den Signalintensitäten berechnete $CNR_{Cement/Bone}$ betrug 80 ± 6 . Während sich der in die Schweinstibia eingebrachte, modifizierte Knochenzement, in der T1 TSE noch isointens zur Knochenmatrix darstellte, zeigte er sich im Vergleich zum Signal des Schweinswirbelkörpers hypointens, konnte jedoch von der Knochenmatrix und auch gegenüber Luft gut abgegrenzt werden. Die aus den Signalintensitäten berechnete $CNR_{Cement/Bone}$ betrug 45 ± 9 . In der T1 interventional Sequenz kam der modifizierte Knochenzement deutlich hyperintens zur Darstellung, die berechnete $CNR_{Cement/Bone}$ betrug 72 ± 4 .

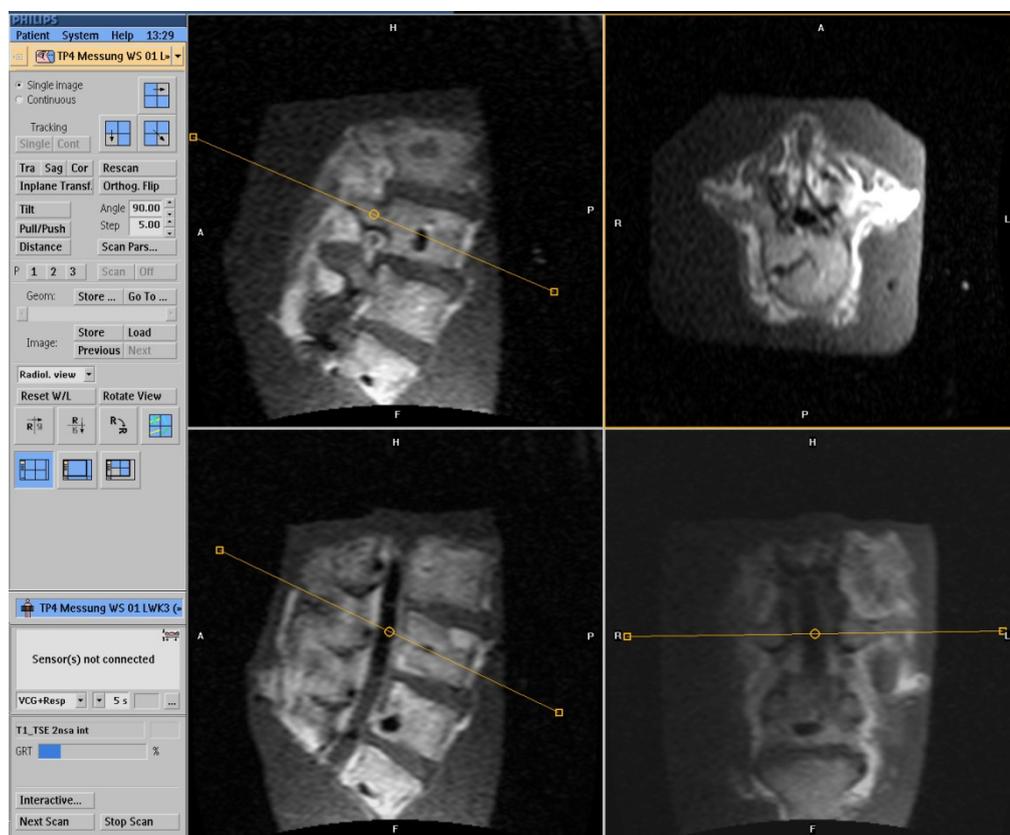


Abb. 22: Humane Lendenwirbelsäule in Modeliergeleg eingelegt in der T1 interventional Sequenz („ Philips interactive Mode“) dargestellt

Nach Evaluation der einzelnen Zementproben und den Tests am Tiermodell wurde der Zement in humane Kadaver-Wirbelkörper eingebracht. Um möglichst nahe an der späteren Anwendung zu experimentieren, wurde der Wirbelkörper unter MR-Navigation transpedikulär punktiert und mit einem Ballonkatheter ein Cavum geschaffen oder ein zuvor angelegtes Cavum mit Zement aufgefüllt.

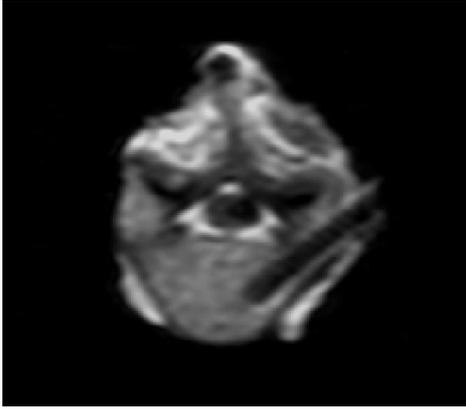


Abb. 23: Humaner WK transversal mit Punktionsnadel in T1 interventional

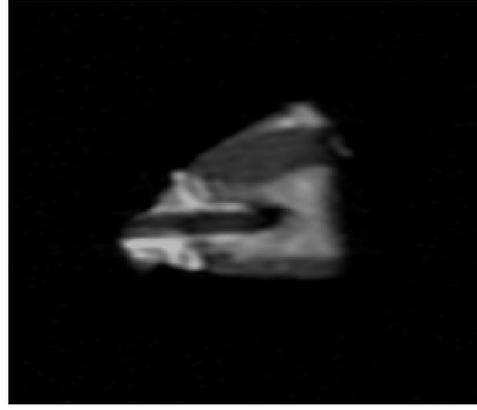


Abb. 24: Humaner WK sagittal mit Punktionsnadel in T1 interventional

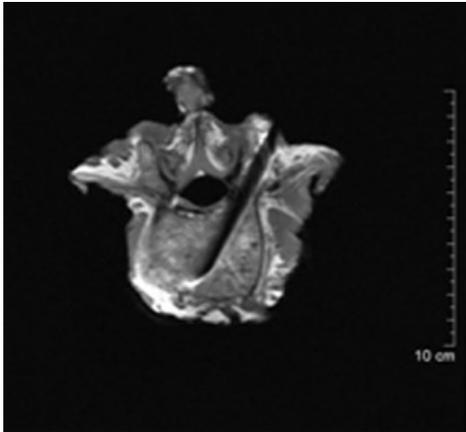


Abb. 25: Humaner WK transversal mit Punktionsnadel in T1 TSE

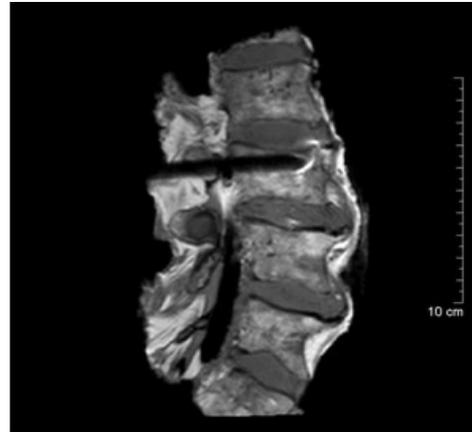


Abb. 26: Humane LWS sagittal mit Punktionsnadel in T1 TSE

Die *Abbildung 22* zeigt die Konsole während der T1 interventional Sequenz. Deutlich zu erkennen, ist die inhomogene „Ausleuchtung“ des FOV, da in diesem Beispiel eine Ringspule verwendet wurde. Dies verdeutlicht noch einmal, dass die Verwendung der Kopfspule für die Signalevaluation der Zemente notwendig war. Bis zu vier Ebenen können auf der Konsole dargestellt und während der Intervention justiert werden. Die MR-Bilder werden entsprechend auf den Innenraummonitoren für den Interventionalisten übertragen. Bereits auf den interventionellen Bildern (*Abb. 32* und *24*) konnte die Nadellage gut beurteilt werden. Zusätzlich konnte über die T1 TSE-Sequenz eine Darstellung mit wesentlich detaillierterer, anatomischer Bildinformation akquiriert werden, um die korrekte Lage der Punktionsnadel noch genauer beurteilen zu können (*Abb. 25* und *26*).

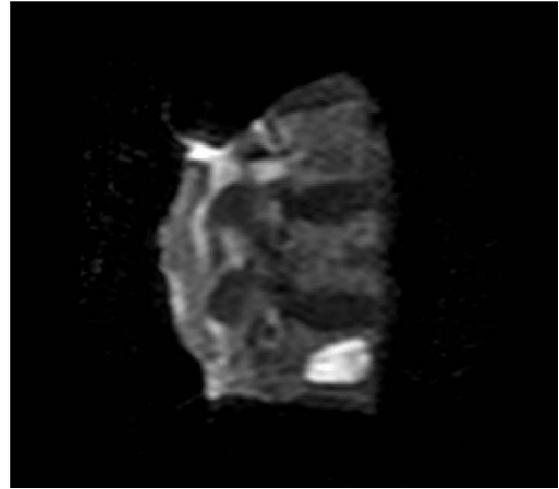
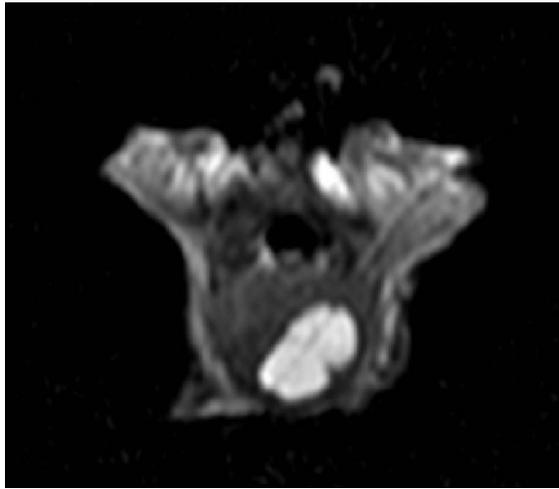


Abb. 27 und 28: Kyphoplastieballon mit Gadoliniumlösung in einem humanen Lendenwirbelkörper in T1 interventional (Aufnahmen ohne Führungsdraht)

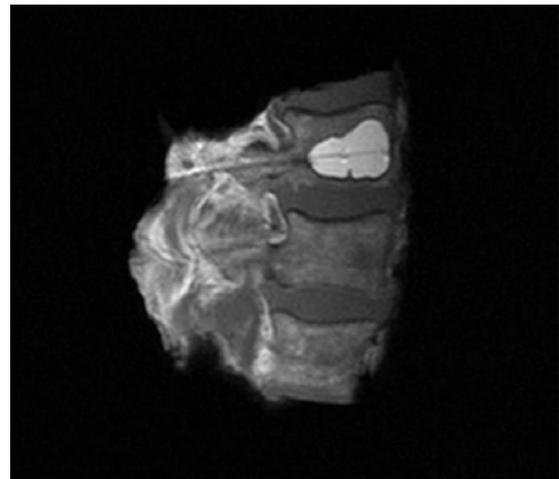
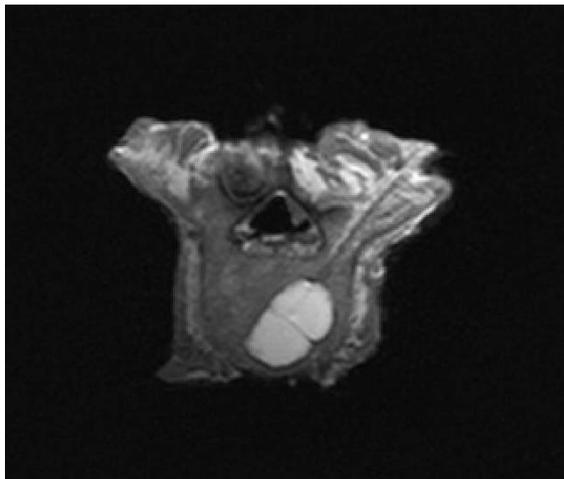


Abb. 29 und 30: Kyphoplastieballon mit Gadoliniumlösung in einem humanen Lendenwirbelkörper in T1 TSE (Aufnahmen ohne Führungsdraht)

In den *Abbildungen 27 bis 30* wurde jeweils ein Kyphoplastiekatheter (Kyphon Inc. TM) in den Wirbelkörper eingebracht und zur simulierten Wirbelkörperaufrichtung wurde der an der Katheterspitze befindliche Kyphoplastieballon mit einer Gadoliniumlösung (3µl Dotarem[®] / ml NaCl-Lösung) befüllt. Nach dieser simulierten Aufrichtung verblieb jeweils ein Cavum, in das der modifizierte Zement eingebracht wurde. Der Kyphoplastieballon ließ sich erwartungsgemäß sehr gut darstellen und zeigte eine $CNR_{\text{Ballon/Bone}} = 77 \pm 12$ in der T1 TSE. In der T1 interventional war der Kontrast mit einer $CNR_{\text{Ballon/Bone}} = 43 \pm 3$ etwas geringer, da das Hintergrundrauschen durch den Kyphoplastiekatheter angehoben wurde.

Auf den folgenden Abbildungen wurde zur Veranschaulichung ein besonders großes Cavum angelegt, um die Zementapplikation demonstrativ hervorzuheben.

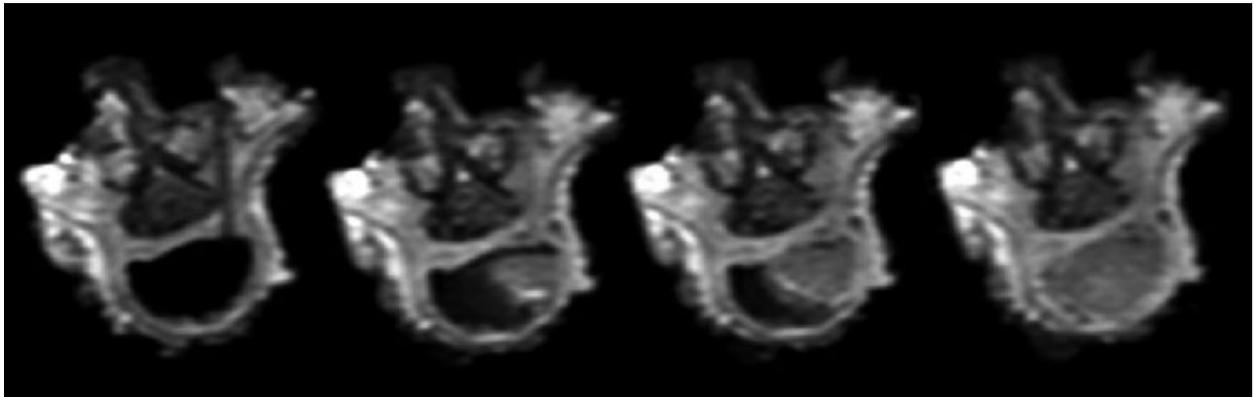


Abb. 31: Darstellung in T1 interventional: Zementapplikation in ein Cavum eines humanen Wirbelkörpers

Wie in der *Abbildung 31* zu erkennen ist, konnte der modifizierte Zement in der T1 interventional Sequenz nicht wie in der Schweinswirbelsäule hyperintens, sondern nur hypointens gegenüber der angrenzenden humanen Knochenmatrix dargestellt werden. Die berechnete $CNR_{Cement/Bone}$ betrug 42 ± 4 .

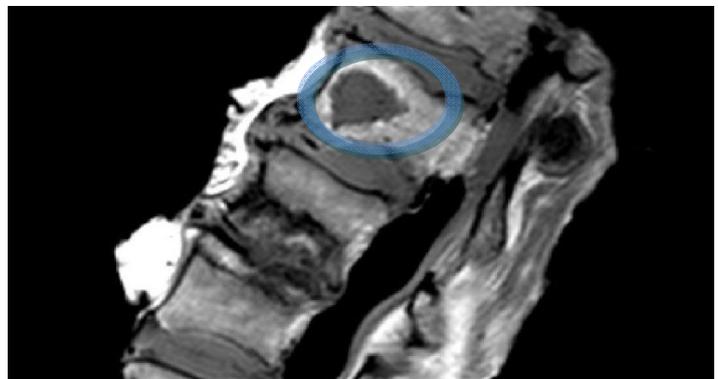
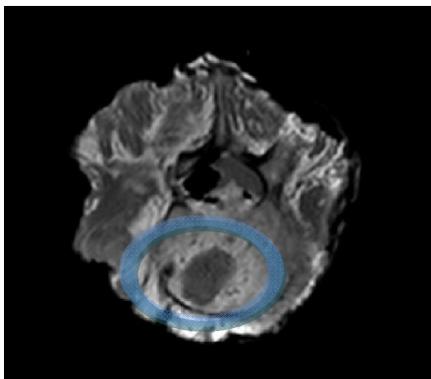


Abb. 32 und 33: Darstellung in T1W TSE transversal und sagittal: Gd-DOTA-Zement in einem humanem Wirbelkörper

Auch in der T1 TSE Sequenz stellte sich der modifizierte Zement hypointens gegenüber der humanen Knochenmatrix dar. Die berechnete CNR betrug 36 ± 8 . Dennoch war der Zement sowohl in der T1 interventional wie auch in der T1 TSE visualisierbar und von Luft und umgebendem Knochen abgrenzbar. Ein Positivkontrast des Zementes wurde in keiner der Sequenzen beobachtet.

Um das Zementsignal noch deutlicher zu visualisieren, wurde der Wirbelkörper auch in fettunterdrückten Sequenzen dargestellt.

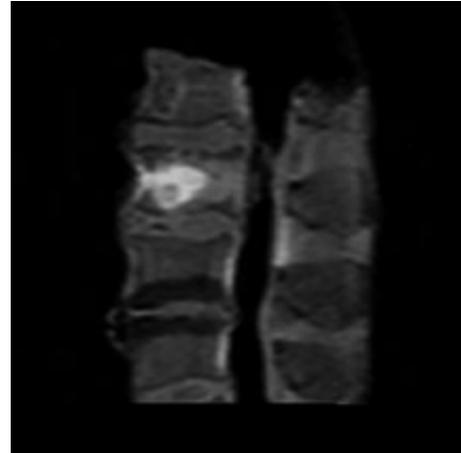
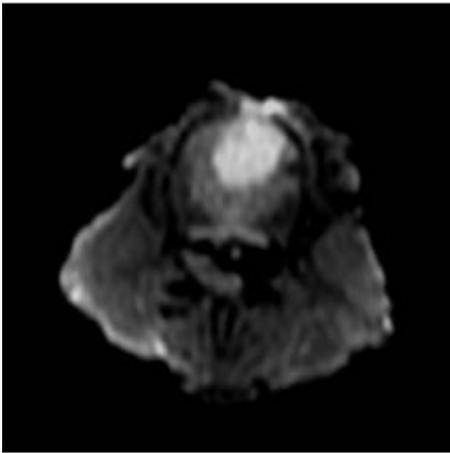


Abb. 34 und 35: Transversale und sagittale Darstellung eines zementierten humanen LWK in T1 interventional mit SPIR

In der fettunterdrückten Spin-Echo-Sequenz kam der Gadoliniumzement hyperintens gegenüber der Knochenmatrix zur Darstellung. Besonders im transversalen Schnitt war ein deutlicher Aufhellungssaum um den Zement erkennbar, der als möglicher Effekt einer Kontrastmittellösungsabdiffusion zu werten war. Dennoch ergab sich eine $CNR_{Cement/Bone}$ von 49 ± 3 zu der unmittelbar angrenzenden Knochenmatrix. Im Vergleich zur nicht unmittelbar angrenzenden Knochenmatrix, wurde sogar eine $CNR_{Cement/Bone}$ von 85 ± 4 in den interventionellen, fettsupprimierten Sequenzen ermittelt. Auch in der T1 TSE-Sequenz konnte unter Fettsupprimierung ein entsprechend guter Positivkontrast ($CNR_{Cement/Bone}$ 68 ± 3) des modifizierten PMMA-Zementes und der angrenzenden Knochenmatrix erreicht werden (siehe *Abbildung. 36*).

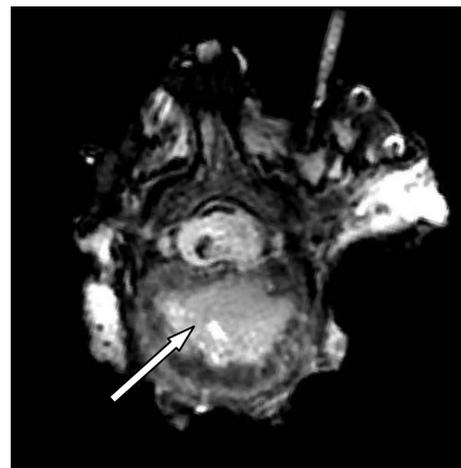


Abb. 36: Transversale Schicht eines humanen WK mit Gadoliniumzement \blacktriangleright in fettunterdrückter T1 TSE

3.7 Mikroskopische Auswertung der Zementproben

Die modifizierte Zementmasse, sowohl mit 1 ml als auch mit 5 ml Flüssigkeitszusatz versetzt, ließ sich makroskopisch nach 2 min Mischzeit kaum von der Zementmasse ohne Flüssigkeitszusatz unterscheiden. Lediglich das geübte Auge könnte kleine Unterschiede in der Färbung feststellen. Auf Grund des Flüssigkeitszusatzes stellte sich die modifizierte Zementmasse etwas glänzender als die reine PMMA-Zementmasse dar.

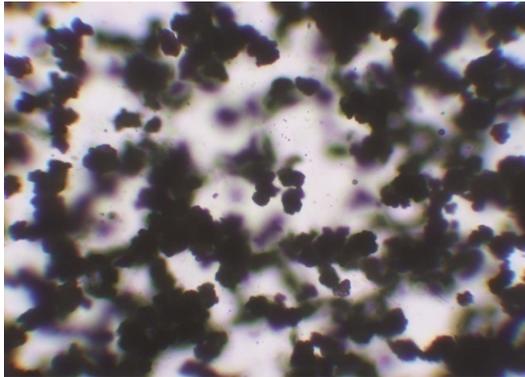


Abbildung 37: Zementmasse ohne Flüssigkeitszusatz nach 2 min Mischzeit bei 200-facher Vergrößerung

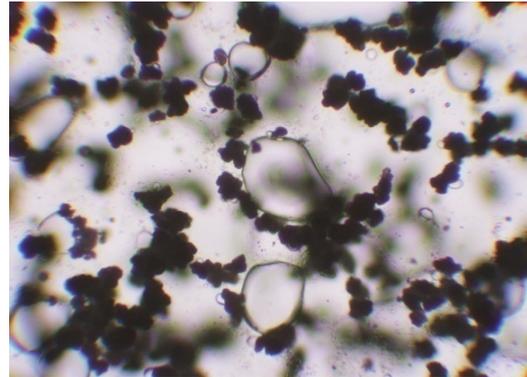


Abbildung 38: Zementmasse mit 5 ml Flüssigkeitszusatz nach 2 min Mischzeit bei 200-facher Vergrößerung

Bei 200-facher Vergrößerung waren einzelne Zementkomplexe zu erkennen (*Abb. 37 bis 40*). Im Vergleich des ursprünglichen Zements mit dem modifizierten Zement fielen Vesikel unterschiedlicher Größe auf (*Abb. 38 und 40*), die sich in die Zementmatrix einlagerten. Die Vesikel waren sowohl im Stadium der Aushärtung als auch nach mehreren Tagen nachweisbar. Da die ausgehärteten Zementproben ebenfalls über mehrere Wochen im MRT dargestellt werden konnten, war dies ein Hinweis darauf, dass sich längerfristig Flüssigkeit in den Vesikeln befand.

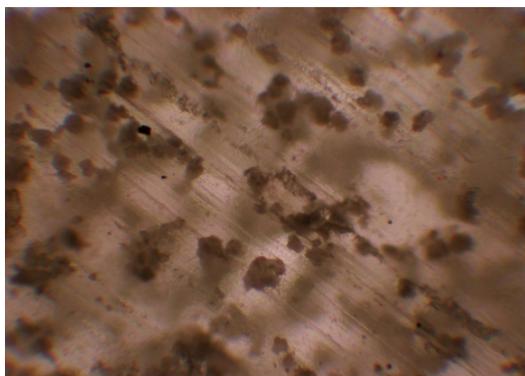


Abbildung 39: Schnittpräparat (Dicke: 380 μm) einer ausgehärteten Zementprobe ohne Flüssigkeitszusatz bei 200-facher Vergrößerung

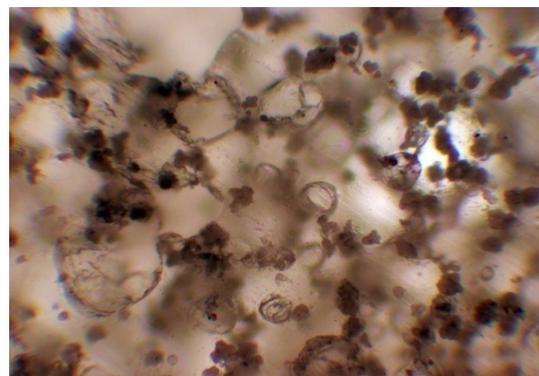


Abbildung 40: Schnittpräparat (Dicke: 380 μm) einer ausgehärteten Zementprobe mit 5 ml Flüssigkeitszusatz bei 200-facher Vergrößerung

Mit zunehmender Menge des Flüssigkeitszuschlages schien sich die Anzahl der Flüssigkeitsbläschen gleichermaßen zu erhöhen. Aus technischen Gründen konnten keine exakten Dünnschnitte der Zementproben angefertigt werden, an denen das Auszählen der Flüssigkeitseinschlüsse möglich gewesen wäre. Dennoch konnte das Verteilungsmuster der Kontrastmittellösung in Form von eingelagerten Vesikeln dargestellt werden.

3.8 Bestimmung des Flüssigkeitsverlustes der Zementproben

Wie bereits angenommen, kam es bei der Aushärtung der Zementmasse zu einer Abgabe der flüssigen MMA-Komponente [55]. Da der modifizierte Knochenzement eine weitere flüssige Komponente enthielt, sollte festgestellt werden, in welcher Menge Anteile dieser Flüssigkeit von der Zementmasse abgegeben wurden. In der nachfolgenden Grafik sind die Ergebnisse dieser Versuchsreihe dargestellt.

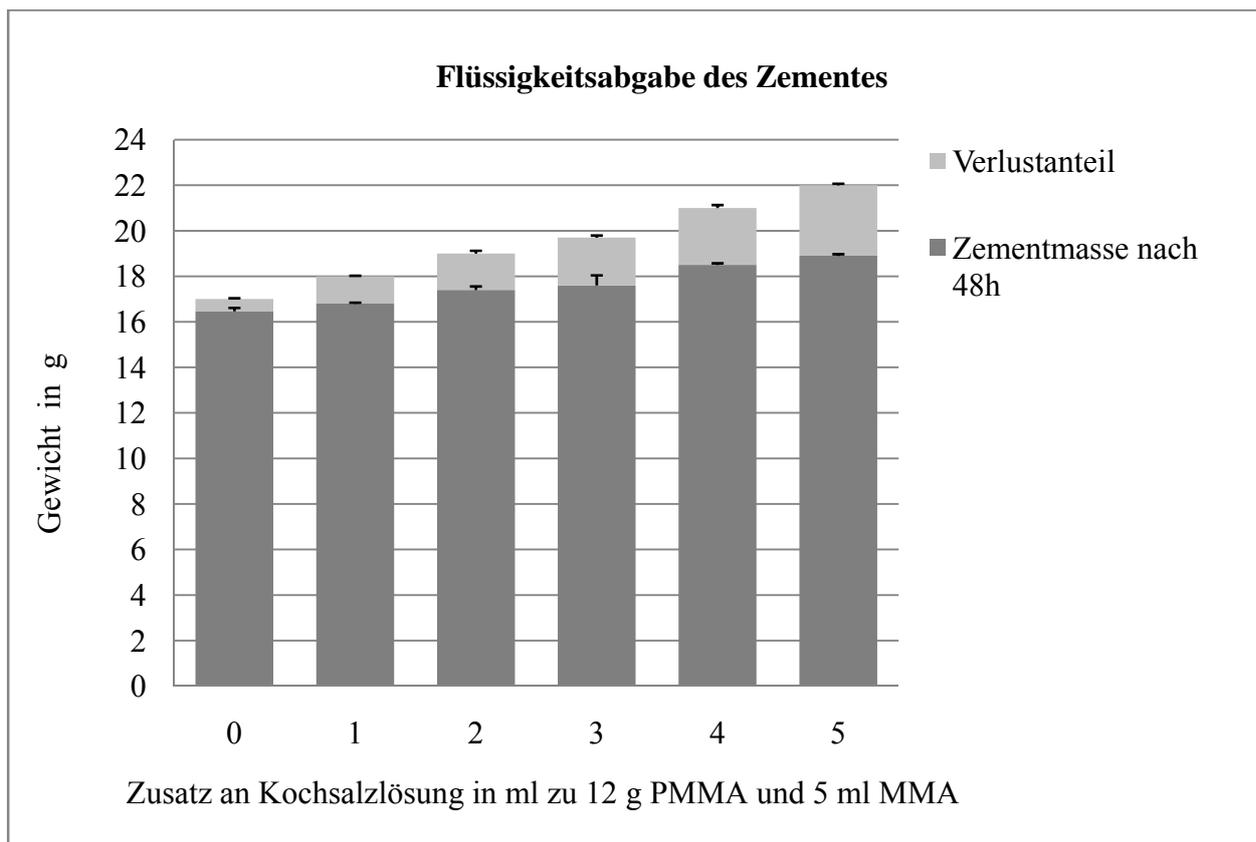


Diagramm 15: Gewichtsänderung der Zementmasse nach 48 h bei 23 °C

In *Diagramm 15* wurden zum einen die Gesamtmassen der jeweils mit 0-5 ml Flüssigkeitszusätzen angefertigten Zementmassen dargestellt, zum anderen wurden auch

differenziert die Gewichtsänderungen binnen 48 h abgebildet, wobei der dunkel abgesetzte Teil im Balkendiagramm den Gewichtsanteil repräsentierte, der nach 48 h gemessen wurde und der hellgrau abgesetzte Teil, den Gewichtsanteil repräsentierte, um den sich die Gesamtmasse verringerte. So wurde bei der ursprünglichen Zementmischung ohne Zusatz von Kochsalzlösung ein Gewichtsverlust von $0,53 \pm 0,04$ g innerhalb von 48 h gemessen. Dies entsprach etwa der bereits von Merkhan et. al. [55] beobachteten Verdampfung eines Teiles der MMA-Flüssigkeit. In den von dieser Arbeitsgruppe durchgeführten Versuchen zeigte sich, dass eine Menge von 2-8 % der ursprünglich zugeführten MMA-Flüssigkeit während der Polymerisation aus der Zementmasse austrat. Ausgehend von der Annahme, dass die festgestellte Gewichtsreduktion vollständig der MMA-Flüssigkeit entsprach, betrug diese Menge etwa 11 % der zugeführten Gesamtmenge (5 ml bzw. 4,7 g MMA). In der *Tabelle 33* ist die jeweilige Gewichtsreduktion bei Flüssigkeitszusätzen von 1-5 ml dargestellt, abzüglich der Menge des ermittelten, flüchtigen MMA-Anteils.

Zusatz an Kochsalzlösung in [ml] zu 12 g MMA-Pulver und 5 ml MMA-Flüssigkeit	Gesamtverlust flüchtiger Zementanteile in [g] (MMA-Flüssigkeit und Kochsalzlösung)	Anteil der flüchtigen Kochsalzlösung in [g] (abzüglich des flüchtigen MMA)
1	$1,2 \pm 0,03$	$0,67 \pm 0,05$
2	$1,6 \pm 0,12$	$1,07 \pm 0,13$
3	$2,1 \pm 0,09$	$1,57 \pm 0,10$
4	$2,5 \pm 0,13$	$1,97 \pm 0,14$
5	$3,1 \pm 0,07$	$2,57 \pm 0,08$

Tabelle 33: Darstellung der Menge flüchtiger Substanzen

Im Gegensatz zu *Diagramm 15* wurde in der *Tabelle 33* der Verlustanteil der Kochsalzlösung deutlich. Im Durchschnitt trat etwa die Hälfte dieser Lösung, also 55 % der Zuschlagsmenge, aus den Zementproben aus.

3.6 Ergebnisse des Mangannachweises in der Umgebungsmatrix

In einem ersten Schritt wurde das Messverfahren evaluiert. Dazu wurden drei Lösungen mit einer Konzentration von 10 mg $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ / l hergestellt. Bei einer molaren Masse von etwa 197,846 g / mol für $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ und einem Mangananteil von 54,938 g ergab sich rechnerisch eine Menge von 0,27768 g Mangan pro gelöstem Gramm $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Bei einer Konzentration von 10 mg $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ / l in der Testlösung musste sich bei vollständiger Lösung der Substanz

eine Mangankonzentration von 2,7768 mg / l bestimmen lassen. In der Testlösung 1 wurde eine Mangankonzentration von 2,72 mg / l, in Testlösung 2 von 2,71 mg / l und in Testlösung 3 von 2,72 mg / l bestimmt. Somit war die Messmethode bei einer Standardabweichung für die Messwerte von $\pm 0,0058$ als genau einzuschätzen. Es wurde dann zu festgelegten Zeitpunkten die Mangankonzentration im Wasserbad der Zementproben bestimmt. Die Messdaten wurden in *Tabelle 34* dargestellt.

Menge nach:	24h	48h	5d	12d	21d
Absolutmenge des ausgetretenen Mangans in μg	$14,2 \pm 1,1$	$15,4 \pm 0,9$	$19,2 \pm 1,6$	$24,2 \pm 2,9$	$27,0 \pm 4,0$

Tabelle 34 : Manganmenge im Wasserbad der Zementproben

Unter der Annahme, dass die Manganabgabe an die Umgebung gleichmäßig verlief, ist in *Diagramm 16* der zeitliche Verlauf der Manganabgabe dargestellt worden.

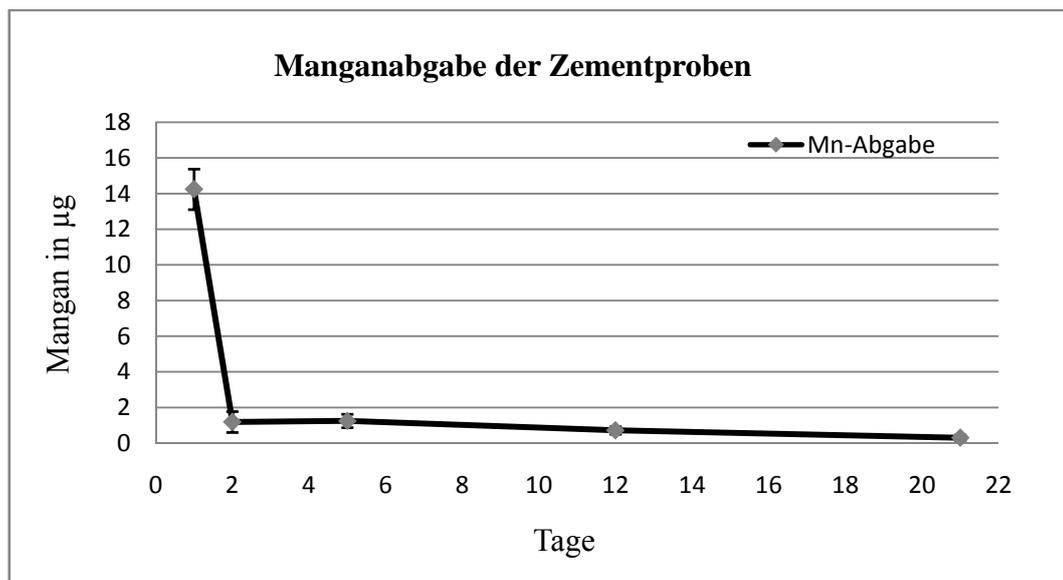


Diagramm 16: Experimentell ermittelte Manganabgabe im zeitlichen Verlauf.

Es sind innerhalb von 3 Wochen etwa $27 \pm 4 \mu\text{g}$ reines Mangan aus dem je Zementprobe ausgetreten. Wenn 5 ml Manganchlorid-Lösung mit einer Konzentration von 100 mg / l in den Zement eingebracht wurden, entspricht dies einer Menge von 0,5 mg $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, also etwa 138,84 μg reinem Mangan, das die jeweiligen Zementproben enthielten. Daraus ergibt sich ein Anteil von 19,5 % des insgesamt in der jeweiligen Zementprobe enthaltenen Mangans das in der

wässrigen Lösung bestimmt werden konnte. Etwas mehr als die Hälfte (14 μ g) der Manganmenge, die aus dem Zement austrat, konnte bereits 24 h nach Anfertigung der Proben in der Umgebungsmatrix nachgewiesen werden. Im weiteren Verlauf wurden im Vergleich dazu nur geringe Mengen von etwas mehr als 1 μ g Mangan an die Wassermatrix abgegeben (siehe *Diagramm 16*).

3.9 Ergebnisse der Materialtests des modifizierten PMMA-Zementes

3.9.1 4-Punkt-Biegemessung (Biegefestigkeit und Biegemodul)

In der *Tabelle 35* wurden die Mittelwerte für die Biegefestigkeit und das Biegemodul der Zementprüfkörper einschließlich der Standardabweichung dargestellt. Die Testung der Prüfkörper erfolgte, wie im Abschnitt 2.2.11.2 beschrieben, an der ISO 5833:2002(E) orientiert und die Bestimmung des Mittelwertes, sowie der Standardabweichung erfolgte nach Testung von mindestens fünf Prüfkörpern.

Volumen [ml] an Kochsalzlösung	Biegefestigkeit [MPa] der Zementprüfkörper	Biegemodul [MPa] der Zementprüfkörper
0	58,2 \pm 2,9	2770 \pm 137
1	27,3 \pm 1,4	keine Angabe
2	24,3 \pm 1,7	keine Angabe
3	23,2 \pm 2,8	keine Angabe
4	11,6 \pm 2,1	keine Angabe
5	15,4 \pm 2,9	keine Angabe

Tabelle 35: Ergebnisse der 4-Punkt-Biegemessung

Anhand der Daten wurde deutlich, dass bereits 1 ml Zusatz der Kochsalzlösung die Biegefestigkeit des Knochenzementes von 86,2 \pm 2,9 MPa um mehr als die Hälfte auf 27,3 \pm 1,4 MPa herabsetzte. Keiner der modifizierten Prüfzemente konnte die in der ISO 5833:2002(E) festgelegte Biegefestigkeit von 50 MPa erreichen. Auch für das Biegemodul konnte die Norm von 1800 MPa nicht erreicht werden. Die Verformung der modifizierten Zementprüfkörper bei einer Biegekraft von 50 N konnte nicht bestimmt werden. Somit konnte auch das aus diesem Wert zu berechnende Biegemodul nicht ermittelt werden. Eine Analyse der Daten zeigte jedoch, dass die modifizierten Zemente wesentlich elastischer als die ursprünglichen PMMA-Zemente waren. Während sich der Ausgangszement bei einer Biegekraft von 15 MPa nur sehr gering

verformte, traten bei den modifizierten Zementen deutlich größere Verformungen bei gleicher Krafteinwirkung auf (siehe *Tabelle 36*).

Volumen [ml] an Kochsalzlösung	Verformung (Dehnung) bei Biegekraft von 15 N
0	$-0,814 \pm 0,13$
1	$-1,752 \pm 0,23$
2	$-1,535 \pm 0,27$
3	$-1,680 \pm 0,19$
4	$-8,403 \pm 1,18$
5	$-6,202 \pm 0,76$

Tabelle 36: Verformung der Prüfkörper bei 15 N in Abhängigkeit vom Flüssigkeitszusatz

3.9.2 Ergebnisse der Druckfestigkeitstests der Zementproben

Die Druckfestigkeitsbestimmung der Prüfkörper ist in der nachfolgenden *Tabelle 37* dargestellt.

Volumen [ml] an Kochsalzlösung	Druckfestigkeit [MPa] der Zementprüfkörper	Elastizitätsmodul [MPa] der Zementprüfkörper
0	$84,6 \pm 5,3$	2040 ± 247
1	$72,1 \pm 1,9$	1870 ± 165
2	$56,0 \pm 8,0$	1794 ± 126
3	$45,6 \pm 4,1$	1477 ± 89
4	$32,6 \pm 3,1$	1200 ± 104
5	$36,9 \pm 2,8$	1200 ± 72

Tabelle 37: Ergebnisse der Druckfestigkeitsmessungen

Zur Erfüllung der ISO-Norm war eine Druckbelastung von über 70 MPa gefordert, die nur von den Prüfkörpern ohne und mit 1 ml Flüssigkeitszusatz erreicht wurde. Mit zunehmender Flüssigkeitsmenge verringerte sich die Druckfestigkeit des Zementes von $84,6 \pm 5,3$ bis auf $32,6 \pm 3,1$ bei 4 ml Kochsalzlösung, die der Zementmasse zugefügt wurde. Das bedeutete eine Reduktion der Druckfestigkeit um über 60 %. Bei den Prüfkörpern mit 5 ml Flüssigkeitszusatz kam es zu einer leichten Zunahme der Druckfestigkeit auf $36,9 \pm 2,8$ MPa. Damit erreichten jedoch auch diese Prüfkörper nur etwa 53 % des für die ISO 5833:2002(E) geforderten Wertes. Ähnlich verhielt es sich bei der E-Modul-Bestimmung. Mit zunehmender Flüssigkeitsmenge in der Zementmischung fällt das E-Modul von 2040 ± 247 MPa bei 0 ml, bis auf 1200 ± 104 MPa bei 4 ml. Bei einer weiteren Erhöhung auf 5 ml konnte keine wesentliche Änderung des Elastizitätsmoduls beobachtet werden.

3.9.3 Ergebnisse der Viskositätsmessungen der Zementproben

In der nachfolgenden Grafik wurde die Viskosität in Pa*s der einzelnen Zementmischungen über der Zeit in min aufgetragen.

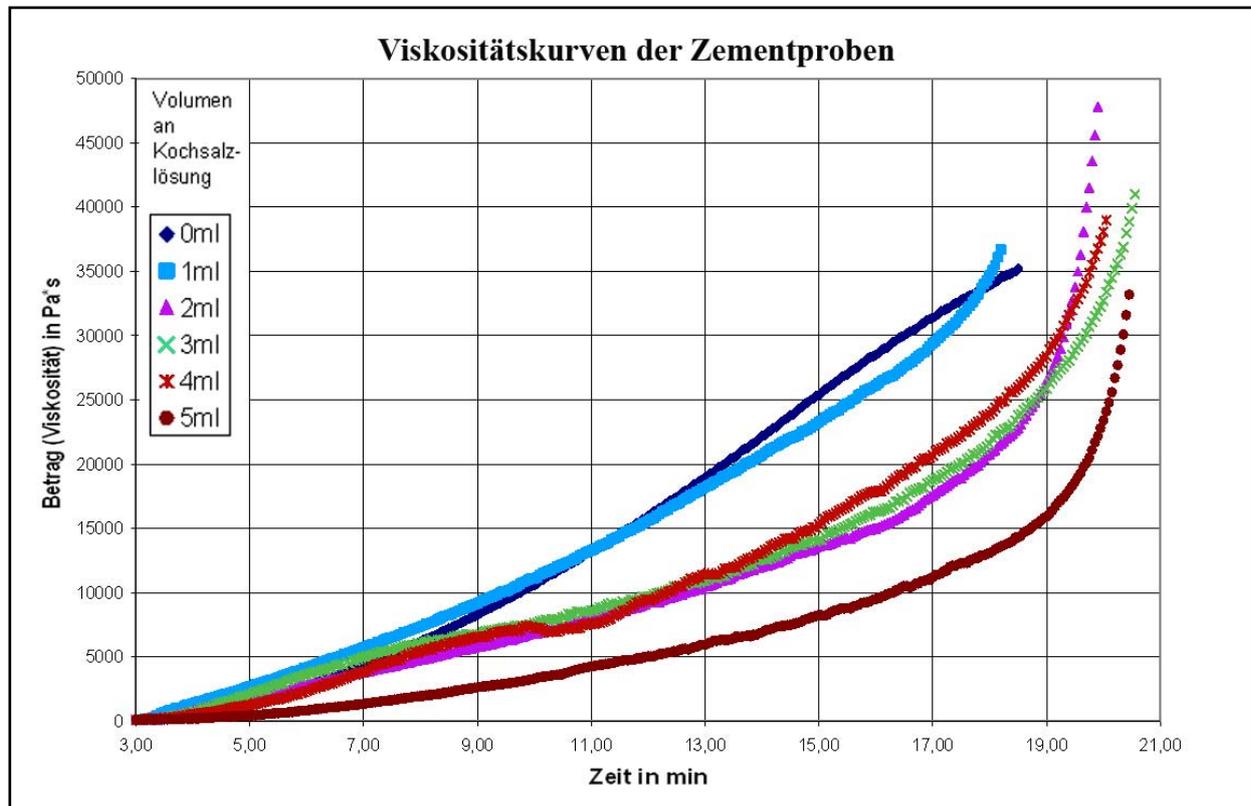


Diagramm 17: Änderung der Viskosität in P*s in Abhängigkeit vom Flüssigkeitszusatz im zeitlichen Verlauf

Wie in *Diagramm 17* zu erkennen, zeigten alle Viskositätskurven zu Beginn einen ähnlichen, nahezu linearen Anstieg. Im weiteren Verlauf erhöhte sich die Viskosität bei den Zementproben mit Flüssigkeitszusatz exponentiell. Aus den Messungen ging hervor, dass ein Flüssigkeitszusatz von 1 ml (auf 12 g PMMA und 5 ml MMA) nur eine geringe Viskositätsänderung bewirkte. Im Gegensatz dazu, wick die Viskosität bei Zuschlägen von 2-4 ml Flüssigkeit nach etwa 9 min deutlich zu niedrigeren Werten ab. Die geringste Viskosität wurde für den Knochenzement mit 5 ml Flüssigkeitszusatz beobachtet, und lag damit deutlich unter den Werten der anderen Proben. Somit bewirkte die Anreicherung des PMMA-Zementes mit Flüssigkeit über die gesamte Aushärtungszeit betrachtet eine Herabsetzung der Viskosität und somit eine Erhöhung der Fluidität. Die Zemente mit 0 und 1 ml Flüssigkeit konnten als zäh charakterisiert werden, jene

mit 2-4 ml Flüssigkeitszusatz wiesen eine mittlere Viskosität auf und bei einer zugefügten Flüssigkeitsmenge von 5 ml imponierte die Zementmischung als relativ dünnflüssig.

3.9.4 Ergebnisse der Messungen von Temperatur und Aushärtungszeit

Der Einfluss von Flüssigkeitszuschlägen in unterschiedlicher Menge auf die Temperaturverläufe während der Aushärtung, sowie die Aushärtungszeit insgesamt des Knochenzementes BonOs[®] wurden in der folgenden *Tabelle 38* dargestellt.

Volumen [ml] an Kochsalzlösung auf 12 g Pulver	Maximale Temperatur [°C]	Setting temperature [°C]	Setting time [min]
0	67,4	45,2	19,0
1	66,4	44,7	14,6
2	63,8	43,4	15,4
3	56,8	39,9	15,9
4	54,2	38,6	16,2
5	53,4	38,2	17,2

Tabelle 38: Aushärtungszeit und Aushärtungstemperatur der modifizierten Zementproben

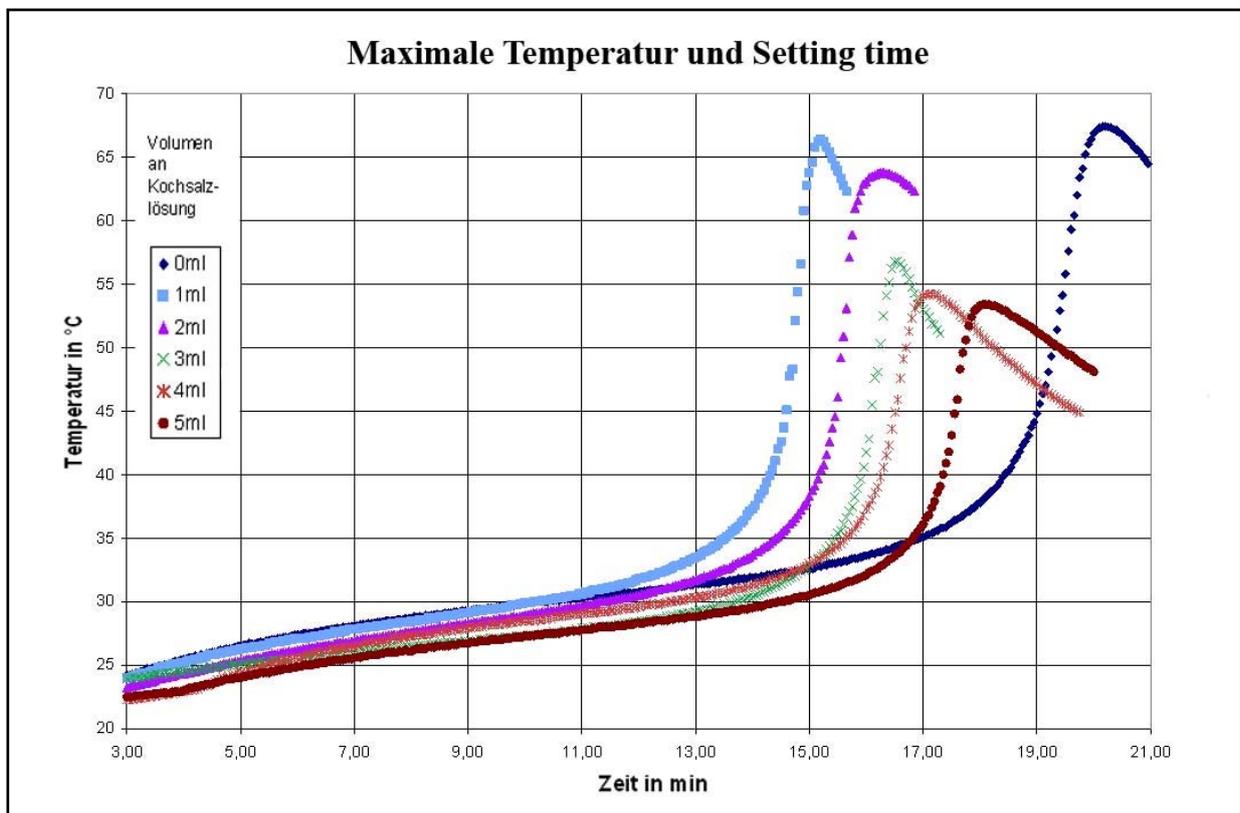


Diagramm 18: Einfluss von Kochsalzlösung auf die Temperaturverläufe von BonOs[®]

Um einen Eindruck vom zeitlichen Verlauf der Temperaturentwicklung zu erhalten, wurden in *Diagramm 18* die gemessenen Temperaturwerte über der Zeit-Achse aufgetragen.

Die durch die Polymerisationsreaktion entstandene Wärme führte anfänglich zu einer langsamen und später schnellen Erwärmung des Zementteigs. Die höchste Maximaltemperatur wurde für den Zement BonOs[®] ohne Flüssigkeitszusatz gemessen, der auch über eine hohe Viskosität verfügte. Mit zunehmender Menge des Flüssigkeitszuschlages verringerte sich die maximal erreichte Temperatur der jeweiligen Zementprobe. Selbiges galt für die „setting temperature“, deren Berechnung, wie bereits im Abschnitt 2.2.11.5 beschrieben, durchgeführt wurde. Im zeitlichen Verlauf war eine deutliche Änderung der „setting time“ bereits bei einem Zusatz von 1 ml Flüssigkeit zu beobachten. Dies verkürzte die Aushärtungszeit von 19 min auf 14,6 min. Mit zunehmender Menge des Flüssigkeitszuschlages näherte sich die Aushärtungszeit dem ursprünglichen Wert an.

4 Diskussion

4.1 Die Beurteilung des Zementsignals

Im Mittelpunkt der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit stand die Untersuchung des für die Vertebro- und Kyphoplastie verwendeten Knochenzements BonOs[®] hinsichtlich auf dessen Visualisierung in MRT-Systemen. Dabei sollte vordergründig an einer Visualisierung in schnellen, interventionellen Sequenzen gearbeitet werden, um den Knochenzement minimalinvasiv unter MRT-Monitoring applizieren zu können.

Bereits 2007 untersuchten Fossaceca et. al. [56] die Visualisierung von PMMA-Zementen anhand von postinterventionellen MRT-Aufnahmen in T1- und T2-Turbo-Spin-Echo-Sequenzen, sowie in einer T2-weighted-short-tau-inversion-recovery-sequence (STIR), also einer fettunterdrückten Sequenz. In dieser Arbeit imponierte der PMMA-Zement in allen Darstellungen als hypointense Struktur. Fossaceca führte dies auf den Wasserstoffprotonenmangel im Zement zurück. Genau betrachtet, konnte der Zement nur passiv, also durch das fehlende Signal in der Knochenmatrix, sowie durch das visualisierbare postinterventionelle Knochenödem lokalisiert werden. Ebenfalls wiesen Fossaceca et. al. darauf hin, dass durch diese indirekte Darstellung keine Diskriminierung zu ferromagnetischen, chirurgischen Artefakten (z.B. Metallpartikel), kavernösen Hämangiomen in T1 oder Lufteinschlüssen möglich war. Nach derzeitigem Kenntnisstand sind PMMA-Zemente in der MRT nicht direkt visualisierbar. In Analogie zur konventionellen Durchleuchtung, bei der der PMMA-Zement durch Zusatz von Röntgenkontrastmitteln wie Bariumsulfat oder Zirkoniumdioxid visualisiert wird, ist der PMMA-Zement BonOs[®] mit entsprechenden MRT-Kontrastmittellösungen angereichert worden, um selbigen in der MRT darzustellen. Von den untersuchten Kontrastmitteln eigneten sich das kommerzielle, gadoliniumhaltige Kontrastmittel Dotarem[®], sowie die hergestellte Mangan-(II)-chlorid-Tetrahydrat-Lösung zur Visualisierung. Das ebenfalls untersuchte und auch Mangan enthaltende Kontrastmittel Teslascan[™] eignete sich auf Grund der schlechten Mischbarkeit von der hergestellten Kontrastmittellösung und dem Knochenzement BonOs[®] nur wenig. In den mit diesem Kontrastmittel durchgeführten Versuchsreihen traten übermäßig viele Kontrastmitteleinschlüsse auf, sodass keine gute Zementverarbeitung und Darstellung erreicht werden konnte. Das untersuchte eisenoxidhaltige Kontrastmittel Endorem[™], das klinisch als Negativkontrastmittel eingesetzt wird, zeigte nur eine geringe Signalverstärkung des Knochenzements ($SNR_{\max} 37 \pm 5$ in T1 TSE). Somit war zwar der in der Literatur beschriebene T1-Positivkontrast [38,39,40] nachvollziehbar, allerdings waren die

zu beobachteten Effekte als sehr gering zu bewerten, weshalb auch Endorem™ als Kontrastmittel für die Visualisierung von PMMA-Zementen nur bedingt geeignet war. Die deutlich besten Ergebnisse konnten erwartungsgemäß mit der stärksten paramagnetischen Substanz Gadolinium (Dotarem®) erreicht werden. In der T1 TSE betrug das SNR_{max} $122 \pm 8,2$ was durch Verkürzung der TR- und TE-Zeiten in der T1 interventional zu einem weiteren Signalanstieg auf ein SNR_{max} von 158 ± 18 führte. Da mit Gadolinium das stärkste Signal im Zement induziert wurde, sind auch die weiteren Versuche vorrangig mit Zementen durchgeführt worden, denen 5 ml Gadoliniumlösung pro 12 g PMMA und 5 ml MMA in der ermittelten optimalen Konzentration ($10 \mu\text{l} / \text{ml}$ NaCl-Lösung für T1 interventional) zugefügt wurden. Während in den Experimenten am Tierknochen ein guter Positivkontrast mit dem modifizierten PMMA-Zement in der T1 interventional erreicht werden konnte ($CNR_{Cement/Bone}$ 137 ± 7 in der Schweinstibia und $CNR_{Cement/Bone}$ 80 ± 6 im Schweinswirbelkörper), stellte sich der Zement im humanen Wirbelkörper hypointens dar. Dennoch war eine Diskriminierung von Zement, Knochenmatrix und Luft gegeben. Da im Hinblick auf eine interventionelle Anwendung ein bestmöglicher Kontrast von PMMA-Zement und Umgebungsmatrix erreicht werden sollte, wurde die spektrale Fettsättigung (SPIR) der interventionellen Sequenz zugefügt und somit ein noch deutlicherer Kontrast ($CNR_{Cement/Bone}$ bis zu 85 in der interventionellen Sequenz und $CNR_{Cement/Bone} = 68$ in der T1 TSE) von Zement und Umgebungsmatrix erreicht. Durch die Anwendung der spektralen Fettsättigung wurde die Messzeit nicht verlängert. Die „dynamic scan time“ betrug für die T1 interventional ohne und mit spektraler Fettsättigung 2,4 s. Das Ziel, einen PMMA-Zement so zu modifizieren, dass er in der Magnetresonanztomographie visualisiert werden kann ist durch Zusatz von Gadolinium-Lösungen erreicht worden. Weiterhin konnte am Beispiel des Mangan-(II)-chlorid-Tetrahydrat gezeigt werden, dass durch das Lösen von Salzen paramagnetischer Substanzen, Kontrastmittellösungen hergestellt werden konnten, die ebenfalls zur Visualisierung von PMMA-Zementen in der MRT geeignet waren. Auch wurde die zugefügte Menge an Kontrastmittellösung kritisch untersucht. In den beschriebenen Reduktionsreihen von Mangan- und Gadolinium-Lösungen zeigten sich erwartungsgemäß auch bei Reduktion der Zuschlagsmengen keine Änderungen der optimalen Konzentrationsbereiche. Da mit Gadolinium-Lösungen die besten Signalqualitäten erreicht wurden, sind die möglichen Reduktionsstufen bei den Gadolinium-Zementen ausführlich untersucht worden. Hierbei zeigte sich, dass eine Reduktion der Zuschlagsmenge von 5 auf 4 ml nur eine geringe Änderung des Zementsignals in der T1 TSE von etwa -5 % zur Folge hatte, in der T1 interventional verminderte sich jedoch das Signal bereits um -10 %. Eine weitere Reduktion der Zuschlagsmenge auf 3 ml hatte einen Signalverlust in der T1 TSE von -25 % und in der T1 interventional auf -30 % zur Folge.

Eine weitere Reduktion des Flüssigkeitszuschlages resultierte in entsprechend schlechten Zementsignalen. Der Zement konnte zwar auch bei einem Zusatz von 2 und 1 ml Flüssigkeit visualisiert werden, jedoch war das Signal als sehr gering einzuschätzen und für ein interventionelles Zementmonitoring unzureichend. Auf Grund der akquirierten Bilder und Daten konnte die Visualisierung des untersuchten PMMA-Knochenzementes durch Zugabe von Kontrastmittellösungen und die unterschiedliche Kontrastierung gegenüber der Knochenmatrix dargelegt werden. Allerdings konnte auf der Grundlage der durchgeführten Versuche keine Aussage über die Beständigkeit des Zementsignals in vitaler Knochenmatrix getroffen werden. Wie bei der Untersuchung der Manganzemente im Wasserbad festgestellt werden konnte, tritt ein gewisser Teil an Kontrastmittellösung aus, dieser liegt etwa bei 19 %, wenn Kontrastmittel und NaCl-Lösung zu gleichen Teilen aus dem Zement entweichen. Die Trocknung der modifizierten Zementproben über 48 h ergab einen Flüssigkeitsverlust von 55 %. Dies lässt jedoch keine Rückschlüsse auf das Signalverhalten in vivo zu. Um Aussagen über die Signalbeständigkeit des modifizierten Zementes treffen zu können, müssten entsprechende Langzeitversuche durchgeführt werden. Diese wären auch sehr interessant, da eine permanente oder längerfristige Zementvisualisierung in der MRT die postinterventionelle Bildgebung verbessern würde. Vor einer klinischen Anwendung ist auch eine toxikologische Analyse des modifizierten Zementes und der austretenden Substanzen notwendig, um unerwünschte Wirkungen sicher auszuschließen. Das als Kontrastmittel geeignete Gadoliniumpräparat Dotarem[®] ist, wenn keine Kontraindikationen vorliegen, für die i. v. Applikation zugelassen. Auch findet dieses Kontrastmittel bei der MR-Discographie Anwendung und wird unter anderem zur Darstellung des Anulus fibrosus direkt in die Bandscheibe injiziert. Beachtet werden muss jedoch, dass es sich in diesem Fall um ein Off-Label-Use des Gadoliniumpräparats handelt. Da eine gründliche toxikologische Analyse sehr aufwendig wäre, ist es sinnvoll vorher ausführlichere Studien zu Mechanik und Biomechanik des modifizierten Zements durchzuführen. Da die Änderung der Materialeigenschaften des PMMA-Zementes sehr stark mit der durchgeführten Zementmodifikation verbunden ist, wurden außer der Signalqualität auch die Änderungen der Materialeigenschaften des modifizierten Zementes in Zusammenarbeit mit aap-Biomaterials GmbH & Co. KG (Dieburg; Deutschland) untersucht und die gewonnenen Ergebnisse im nachfolgenden Abschnitt 4.2 kritisch betrachtet.

4.2 Die Beurteilung der Materialeigenschaften des modifizierten PMMA-Zementes

Ausgehend von dem ursprünglichen Knochenzement BonOs[®], war grundsätzlich zu erwarten, dass eine Änderung der Zementmischung, also ein Zusatz einer beliebigen Substanz, zu einer Änderung der Materialeigenschaften des PMMA-Zementes führen würde. Es sind Tests nach der ISO-Norm 5833:2002(E) durchgeführt worden, um erste Aussagen über den Einfluss der zugesetzten Lösungen auf den Knochenzement treffen zu können. Im Wesentlichen wurden wässrige Lösungen in unterschiedlicher Menge und verschiedene MRT-Kontrastmittel der Zementmasse zugefügt. Da die Menge an Kontrastmittel in Relation zur Gesamtlösung als sehr gering einzuschätzen war (etwa 1/100), wurde nur der Einfluss der zugesetzten Kochsalzlösung in Mengen von 1 bis 5 ml je ½ Zementpackung untersucht. Betrachtet man die Biegefestigkeit und das Biegemodul, so ist festzustellen, dass keiner der modifizierten Zementprüfkörper die ISO-Norm 5833:2002(E) erfüllen konnte. Die modifizierten Zemente waren deutlich elastischer als der Ausgangszement. Dies bestätigte sich ebenfalls in der Druckfestigkeitsmessung. Lediglich der Zement mit einem Flüssigkeitszusatz von 1 ml erfüllte die Qualitätsvorgaben der ISO-Norm. Des Weiteren war mit der jeweiligen Erhöhung des Flüssigkeitszuschlages auch eine Abnahme des E-Moduls zu beobachten. Dies deutete ebenfalls darauf hin, dass der Zusatz von Kochsalzlösung zur Zementmischung zu einem elastischeren Knochenzement führte. Streng nach der ISO-Norm 5833:2002(E) wäre der modifizierte PMMA-Zement unabhängig von der zugesetzten Flüssigkeitsmenge demnach nicht für die Augmentation von Wirbelkörpern geeignet. Jedoch ist an dieser Stelle auch festzuhalten, dass die Norm nicht unumstritten ist. Bei den aufgestellten Grenzwerten wird das Anwendungsgebiet des Zementes nicht berücksichtigt. Vielmehr orientiert sich die Norm an den Anforderung der orthopädischen Implantationschirurgie. Der PMMA-Zement kann jedoch sowohl zur Implantatfixierung z.B. bei der Hüftendoprothetik als auch zur Augmentation von Wirbelkörpern verwendet werden. Die Anforderungen an die biomechanischen Eigenschaften des Zementes sind jedoch je nach Anwendungsgebiet unterschiedlich. So kann die hohe Festigkeit des PMMA-Zementes, die in der Endoprothetik noch von Vorteil ist, in der Vertebro- oder Kyophoplastie bereits von Nachteil sein. Biomechanische Experimente durch Berlemann et. al. geben Hinweise darauf, dass es nach der durchgeführten Zementaugmentation zu Anschlussfrakturen kommt, die möglicherweise auf den harten PMMA-Zement zurückzuführen sind [57]. Anschlussfrakturen sind neue Stauchungsfrakturen, die in einem kurzen Zeitraum nach einer durchgeführten Zementaugmentation an den angrenzenden Wirbelkörpern auftreten [58]. Uppin et. al. zeigten in einer Studie, dass zwei Drittel aller, nach einer Vertebroplastie neu aufgetretenen

Wirbelkörperfrakturen innerhalb von 30 Tagen auftraten und es sich in über 60 % der Fälle um Anschlussfrakturen handelte [59]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Grados et. al. und Legroux-Gérot et. al. in ihren prospektiven Langzeitstudien nach Vertebroplastie, wie auch Fribourg et. al. nach Kyphoplastie [60,61,62]. Ebenfalls wurde gezeigt, dass ein erhöhtes Frakturrisiko für Wirbel besteht, wenn diese sich nahe des vertebroplastierten Wirbels befinden und je stärker dieser in seiner Höhe rekonstruiert wurde [63]. Dies könnte auf die Verwendung der sehr harten PMMA-Zemente und auf die besonders große Zementmenge bei hohem Wirbelkörperaufbau zurückzuführen sein. Es wurden jedoch unterschiedliche Hypothesen über die Ursachen von Anschlussfrakturen nach Vertebroplastie aufgestellt. Bereits im Jahre 1993 beschrieb Ross et. al. die Knochendichte und zurückliegende Wirbelfrakturen als wichtige Prädiktoren für das Auftreten von weiteren Frakturen [64]. Seiner Hypothese nach treten Wirbelkörperfrakturen gehäuft als Folge fortschreitender osteoporotischer Veränderungen auf. Diese Ansicht wird auch in anderen Studien untermauert (z.B. durch Lindsey et. al. [65]), die ebenfalls zeigen, dass nach einer ersten osteoporotischen Wirbelfraktur gehäuft Wirbelkörperfrakturen auftreten. Eine andere Hypothese von Uppin et. al. [59] sieht die erhöhte Aktivität der Patienten, auf Grund der raschen Schmerzreduktion nach der Vertebroplastie als mögliche Ursache für die kurz darauf gehäuft auftretenden Anschlussfrakturen. Zur weiteren Klärung dieser Frage empfiehlt es sich, die biomechanischen Eigenschaften von Wirbelkörpern mit und ohne Zement, sowie die von unterschiedlichen Knochenzementen zu vergleichen. Der Knochenzement wird in den Wirbelkörper injiziert und ersetzt die intravertebrale Spongiosa. Für diese wird in der Literatur eine Druckfestigkeit von 2-20 MPa angegeben [66,67]. Betrachtet man nun den modifizierten PMMA-Zement als Spongiosaersatz, würde dieser von der Druckfestigkeit her, die allgemein anerkannt die wichtigste Eigenschaft für die vertebrale Knochenaugmentation ist [68], die native Spongiosa übertreffen. Heini et. al. [69] kam zu dem Schluss, dass durch Augmentation mit PMMA-Zementen (z.B. Palacos E-Flow; Essex Chemie AG, Luzern, Schweiz) bei osteoporotischen Wirbelkörpern eine Steigerung der F_{max} (Maximal force until vertebral failure) von über 100 % und bei gesunden Wirbelkörper von 26 % erreicht werden [69]. Ob diese über das natürliche Maß hinausgehende Festigkeit als positiv oder für angrenzende Wirbelkörper problematisch einzuschätzen ist, wird dabei nicht geklärt. Dieser Frage gingen Baroud et. al. nach, in dem sie zum einen die Elastizität und Druckfestigkeit von Zementen und Wirbelkörpern untersuchten und zum anderen die daraus resultierenden Veränderungen der Lastverteilung analysierten [70,71]. Nach diesen Ergebnissen ist der augmentierte Knochen 12-mal steifer und 36-mal stärker als der unbehandelte osteoporotische Knochen (*Diagramm 19 und 20*).

Um die Lastverteilung vor und nach einer Vertebroplastie zu untersuchen, wurde die Finite Elemente (FE) Methode verwendet. An diesem numerischen Modell einer funktionellen Wirbelsäuleneinheit (FWE) wurden folgende Änderungen der Druckbelastungen beobachtet. In der Bandscheibe stieg der Druck nach Augmentation um 19 % und auf den angrenzenden Wirbel erhöhte sich die Belastung um 17 %. Die Gelenkflexibilität der FWE verringerte sich um 11 %. Die obere Endplatte des vertebroplastierten Wirbelkörpers versteifte sich, was in einer stärkeren Durchbiegung der unteren Endplatte des darüber liegenden, nicht augmentierten Wirbels resultierte. Diese Daten stützen die Hypothese, dass die Zementaugmentation die Steifigkeit des Wirbels erhöht, was die Durchbiegung der Endplatte behindert, die Gelenkflexibilität einschränkt, den Druck innerhalb der Bandscheibe steigert und auf den angrenzenden Wirbel überträgt, was das Risiko für eine Anschlussfraktur erhöht. Auch Daten aus anderen Studien (Polikeit [72] und Wilcox [73]) stützen diese Ansicht.

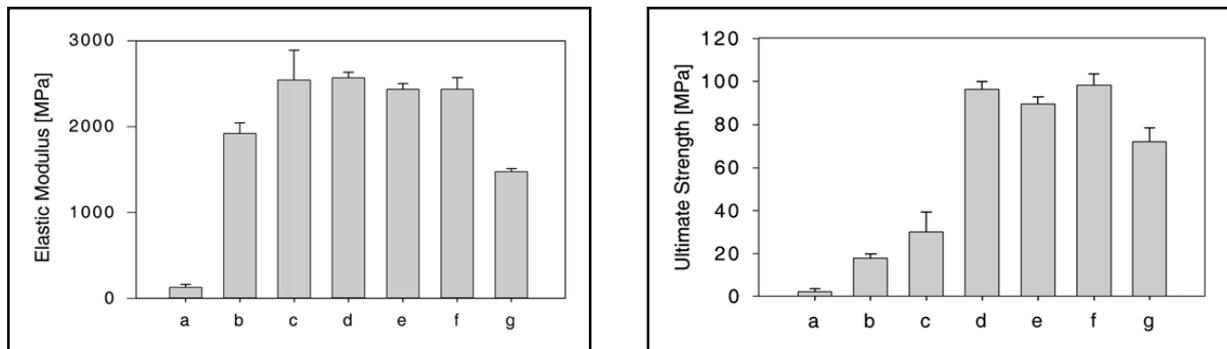


Diagramm 19 und 20: Links Elastizitätsmodule und rechts Druckfestigkeit der Proben drei verschiedener Materialgruppen: (a) unbehandelte, osteoporotische Spongiosa, (b) Biopex Zement (Kalziumphosphatbasis), (c) Norian SRS Zement (Kalziumphosphatbasis), (d) Vertebroplastikzement (acrylisch), (e) Kranioplastik-zement (acrylisch), (f) Simplex Zement (acrylisch) und (g) mit Simplex-Zement augmentierte, osteoporotische Spongiosa (Baroud und Böhner 2005 [1])

Ausgehend von den bisher erfolgten mechanischen Testungen des modifizierten Zements ist festzustellen, dass mit jedem der untersuchten Flüssigkeitszuschläge, eine Stabilisierung des frakturierten Wirbelkörpers erreicht wird. Möglicher Weise hat der elastischere, modifizierte Knochenzement sogar eine positive Wirkung, da der Zement mehr dem physiologischen Knochenmaterial entspricht als der herkömmliche PMMA-Zement. Da auch Kalziumapatit- bzw. Kalziumphosphatzemente als Augmentationsmaterial verwendet werden [74], die eine deutlich geringere Festigkeit haben, ist die herabgesetzte Festigkeit des modifizierten PMMA-Zementes kein Ausschlusskriterium für eine Anwendung des Zementes in der Vertebro- oder Kyphoplastie.

5 Zusammenfassung

Zusammenfassung

Einleitung: Ziel der Studie war es, aufzuzeigen, welche Möglichkeiten der Modifikation eines PMMA-Zementes bestehen, um diesen für interventionelle Anwendungen in MRT-Systemen zu visualisieren.

Material und Methoden: Die Visualisierung des PMMA-Zementes durch Zusatz von wässrigen Kontrastmittellösungen bildete die Grundlage dieser Arbeit. Analysiert wurde der Einfluss von Dotarem[®], Teslascan[™], Endorem[™] und einer Manganchlorid-Lösung auf das Signal angefertigter Zementproben in einer diagnostischen, sowie in einer zeitlich optimierten T1 TSE-Sequenz, in Abhängigkeit von der Kontrastmittelkonzentration und der Menge zugesetzter Kontrastmittellösung. In einem weiteren Schritt wurden die neuen Materialeigenschaften des modifizierten PMMA-Zementes betrachtet und abschließend eine MRT-gestützte Kyphoplastie an einer humanen Kadaverwirbelsäule durchgeführt.

Ergebnis: Trotz der hydrophoben PMMA-Zementeigenschaften konnten nahezu homogene Dispersionen aus den Kontrastmittellösungen und den Zementkomponenten hergestellt werden. Die daraus angefertigten Zementproben enthielten auch nach dem Aushärtungsprozess in dem Maße Wasserstoffprotonen, dass sie in der MRT-Bildgebung visualisiert werden konnten. Die beste Signalquantität wurde durch den Zusatz einer Gd-DOTA-Lösung erreicht. Die Simulation der Kyphoplastie an humanen Kadaverwirbelsäulen konnte verdeutlichen, dass mit entsprechenden Vertebro- oder Kyphoplastie-Kanülen eine transpedikuläre Punktion und mittels Kyphoplastieballon auch eine Wirbelkörperaufrichtung unter MRT-Monitoring möglich ist. Der modifizierte PMMA-Zement zeigte in den verwendeten T1-Sequenzen ein hypointenses Signal gegenüber der humanen Wirbelkörpermatrix und ließ sich dennoch von Luft und Knochenmatrix abgrenzen. Durch Anwendung von fettsupprimierenden Techniken konnte jedoch auch ein Positivkontrast mit einem deutlich hyperintensiven Zement signal erreicht werden. Die Prüfung der Materialeigenschaften des modifizierten PMMA-Zementes ergab eine Abnahme der Zementhärte und eine Abnahme der Steifigkeit.

Conclusion: Die Visualisierung des PMMA-Zementes ist durch Zusatz von Kontrastmittellösungen möglich, mit der Folge, dass die Materialeigenschaften verändert werden. Ob die resultierenden Eigenschaften nachteilig sind, muss vorerst offen bleiben. Es gibt durchaus Anhaltspunkte, die dafür sprechen, dass die derzeit verwendeten, unphysiologisch harten PMMA-Zemente zu Anschlussfrakturen der angrenzenden Wirbelkörper führen. Daraus

ließe sich ableiten, dass die Anwendung des flexibleren, modifizierten PMMA-Zementes sogar vorteilhaft sein kann. Durch die Verwendung eines für die MRT modifizierten PMMA-Zementes könnte die Diagnostik, wie auch die Therapie unter Anwendung der MRT-Bildgebung und ohne Strahlenexposition von Patient oder Interventionalist durchgeführt werden.

Wenn weitere Versuche zeigen, dass der entwickelte Zement in vivo auch permanent oder längerfristig in der MRT visualisiert werden kann, würde dies auch die postinterventionelle Bildgebung optimieren, da auf diese Weise sowohl Knochen, Weichgewebe als auch Knochenzement direkt in hoher Auflösung und Bildqualität dargestellt werden kann.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Baroud, G. und Bohner, M. (2006) Biomechanical impact of vertebroplasty. Postoperative biomechanics of vertebroplasty, *Joint Bone Spine* , Volume 73, Issue 2, Seite 144-150.
- [2] Morishita, Y.; Hida, S.; Miyazaki, M.; Hong, S. W.; Zou, J.; Wei, F.; Naito, M. und Wang, J. C. (2008) The effects of the degenerative changes in the functional spinal unit on the kinematics of the cervical spine, *Spine (Phila Pa 1976.)* , Volume 33, Issue 6, Seite E178-E182.
- [3] Miyazaki, M.; Hymanson, H. J.; Morishita, Y.; He, W.; Zhang, H.; Wu, G.; Kong, M. H.; Tsumura, H. und Wang, J. C. (2008) Kinematic analysis of the relationship between sagittal alignment and disc degeneration in the cervical spine, *Spine (Phila Pa 1976.)* , Volume 33, Issue 23, Seite E870-E876.
- [4] Morishita, Y.; Hymanson, H.; Miyazaki, M.; Zhang, H. H.; He, W.; Wu, G.; Kong, M. H. und Wang, J. C. (2008) Kinematic evaluation of the spine: a kinetic magnetic resonance imaging study, *J.Orthop.Surg.(Hong.Kong.)* , Volume 16, Issue 3, Seite 348-350.
- [5] Morishita, Y.; Naito, M.; Hymanson, H.; Miyazaki, M.; Wu, G. und Wang, J. C. (2009) The relationship between the cervical spinal canal diameter and the pathological changes in the cervical spine, *Eur.Spine J.* Volume 18, Issue 6, Seite 877-883.
- [6] Miura, J.; Doita, M.; Miyata, K.; Marui, T.; Nishida, K.; Fujii, M. und Kurosaka, M. (2009) Dynamic evaluation of the spinal cord in patients with cervical spondylotic myelopathy using a kinematic magnetic resonance imaging technique, *J.Spinal Disord.Tech.* Volume 22, Issue 1, Seite 8-13.
- [7] bd-Elmoniem, K. Z.; Sampath, S.; Osman, N. F. und Prince, J. L. (2007) Real-time monitoring of cardiac regional function using fastHARP MRI and region-of-interest reconstruction, *IEEE Trans.Biomed.Eng* , Volume 54, Issue 9, Seite 1650-1656.
- [8] Seebauer, C. J.; Bail, H. J.; Wichlas, F.; Jung, T.; Papanikolaou, I. S.; Van, der Voort, I.; Rump, J. C.; Schilling, R.; Winkelmann, A.; Walther, T.; Chopra, S. S. und Teichgraber, U. K. (2009) Osteochondral Lesions of the Talus: Retrograde Drilling with High-Field-Strength MR Guidance, *Radiology*.
- [9] Chopra, S. S.; Rump, J.; Schmidt, S. C.; Streitparth, F.; Seebauer, C.; Schumacher, G.; Van, der Voort, I und Teichgraber, U. (2009) Imaging sequences for intraoperative MR-guided laparoscopic liver resection in 1.0-T high field open MRI, *Eur.Radiol.* Volume 19, Issue 9, Seite 2191-2196.
- [10] Streitparth, F.; Gebauer, B.; Melcher, I.; Schaser, K.; Philipp, C.; Rump, J.; Hamm, B. und Teichgraber, U. (2009) MR-guided laser ablation of osteoid osteoma in an open high-field system (1.0 T), *Cardiovasc.Intervent.Radiol.* Volume 32, Issue 2, Seite 320-325.

- [11] Ascher, P. W.; Justich, E. und Schrottner, O. (1991) Interstitial thermotherapy of central brain tumors with the Nd:YAG laser under real-time monitoring by MRI, *J.Clin.Laser Med.Surg.* Volume 9, Issue 1, Seite 79-83.
- [12] Lepetit-Coiffe, M.; Laumonier, H.; Seror, O.; Quesson, B.; Sesay, M. B.; Moonen, C. T.; Grenier, N. und Trillaud, H. (2009) Real-time monitoring of radiofrequency ablation of liver tumors using thermal-dose calculation by MR temperature imaging: initial results in nine patients, including follow-up, *Eur.Radiol.*
- [13] Vahlensieck, M. und Reiser, M. (2006) *MRT des Bewegungsapparates* 3. Auflage, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
- [14] Reiser, M. und Semmler, M. (2002) *Magnetresonanztomographie*, 3. Auflage. Auflage , Springer-Verlag, Heidelberg.
- [15] Biederer, J. (2005) *Magnetic resonance imaging: technical aspects and recent developments*, *Med.Klin.(Munich)* , Volume 100, Issue 1, Seite 62-72.
- [16] Refior, H. J.; Hackenbroch, M. und Wirth, C. J. (1998) *Bone substitution materials*, *Orthopade* , Volume 27, Issue 2, Seite 71.
- [17] Schlickewei W. und Schlickewei C. (2007) *The Use of Bone Substitutes in the Treatment of Bone Defects - the Clinical View and History*, *Macromolecular Symposia* , Volume 253, Issue 1, Seite 10-23.
- [18] Rueger, J. M. (1998) *Bone substitution materials. Current status and prospects*, *Orthopade* , Volume 27, Issue 2, Seite 72-79.
- [19] Schnurer, S. M.; Gopp, U.; Kuhn, K. D. und Breusch, S. J. (2003) *Bone substitutes*, *Orthopade* , Volume 32, Issue 1, Seite 2-10.
- [20] Webb, J. C. und Spencer, R. F. (2007) *The role of polymethylmethacrylate bone cement in modern orthopaedic surgery*, *J.Bone Joint Surg.Br.* Volume 89, Issue 7, Seite 851-857.
- [21] Breusch, S. J. und Kühn, K. D. (2003) *Bone cements based on polymethylmethacrylate*, *Orthopade* , Volume 32, Issue 1, Seite 41-50.
- [22] Hupfauer, W. und Ulatowski, L. (1972) *Temperature development of various bone cements during polymerization*, *Arch.Orthop.Unfallchir.* Volume 72, Issue 2, Seite 174-184.
- [23] Willert, H. G.; Ludwig, J. und Semlitsch, M. (1974) *Reaction of bone to methacrylate after hip arthroplasty: a long-term gross, light microscopic, and scanning electron microscopic study*, *J.Bone Joint Surg.Am.* Volume 56, Issue 7, Seite 1368-1382.

- [24] Biehl, G.; Harms, J. und Hanser, U. (1974) Experimental studies on heat development in bone during polymerization of bone cement. Intraoperative measurement of temperature in normal blood circulation and in bloodlessness, Arch.Orthop.Unfallchir. Volume 78, Issue 1, Seite 62-69.
- [25] Reckling, F. W. und Dillon, W. L. (1977) The bone-cement interface temperature during total joint replacement, J.Bone Joint Surg.Am. Volume 59, Issue 1, Seite 80-82.
- [26] Toksvig-Larsen, S.; Franzen, H. und Ryd, L. (1991) Cement interface temperature in hip arthroplasty, Acta Orthop.Scand. Volume 62, Issue 2, Seite 102-105.
- [27] Galibert, P.; Deramond, H.; Rosat, P. und Le, Gars D. (1987) Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty, Neurochirurgie , Volume 33, Issue 2, Seite 166-168.
- [28] Cotten, A.; Dewatre, F.; Cortet, B.; Assaker, R.; Leblond, D.; Duquesnoy, B.; Chastanet, P. und Clarisse, J. (1996) Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methyl methacrylate at clinical follow-up, Radiology , Volume 200, Issue 2, Seite 525-530.
- [29] Jensen, M. E.; Evans, A. J.; Mathis, J. M.; Kallmes, D. F.; Cloft, H. J. und Dion, J. E. (1997) Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: technical aspects, AJNR Am.J.Neuroradiol. Volume 18, Issue 10, Seite 1897-1904.
- [30] Melton, L. J., III; Johnell, O.; Lau, E.; Mautalen, C. A. und Seeman, E. (2004) Osteoporosis and the global competition for health care resources, J.Bone Miner.Res. Volume 19, Issue 7, Seite 1055-1058.
- [31] Melton, L. J., III; Atkinson, E. J.; O'Connor, M. K.; O'Fallon, W. M. und Riggs, B. L. (1998) Bone density and fracture risk in men, J.Bone Miner.Res. Volume 13, Issue 12, Seite 1915-1923.
- [32] Becker, S. und Ogon, M. (2006) Technik der Kyphoplastie, Ballonkyphoplastie , Seite 51-70, Springer-Verlag / Wien.
- [33] Bohndorf, K. und Fessler, R. (2006) Vertebroplasty and kyphoplasty in patients with osteoporotic fractures: secured knowledge and open questions, Radiologe , Volume 46, Issue 10, Seite 881-892.
- [34] Gangi, A.; Kastler, B. A. und Dietemann, J. L. (1994) Percutaneous vertebroplasty guided by a combination of CT and fluoroscopy, AJNR Am.J.Neuroradiol. Volume 15, Issue 1, Seite 83-86.
- [35] Reimer, P. und Vosshenrich, R. (2004) Contrast agents in MRT. Substance, effects, pharmacology and validity, Radiologe , Volume 44, Issue 3, Seite 273-283.

- [36] Reiser, M. und Semmler, W. (2002) Extrazelluläre paramagnetische Kontrastmittel, Magnetresonanztomographie , Seite 115-118, Springer-Verlag.
- [37] Michaely, H. J.; Thomsen, H. S.; Reiser, M. F. und Schoenberg, S. O. (2007) Nephrogenic systemic fibrosis (NSF)--implications for radiology, Radiologe , Volume 47, Issue 9, Seite 785-793.
- [38] Reimer, P.; Muller, M.; Marx, C.; Wiedermann, D.; Muller, R.; Rummeny, E. J.; Ebert, W.; Shamsi, K. und Peters, P. E. (1998) T1 effects of a bolus-injectable superparamagnetic iron oxide, SH U 555 A: dependence on field strength and plasma concentration--preliminary clinical experience with dynamic T1-weighted MR imaging, Radiology , Volume 209, Issue 3, Seite 831-836.
- [39] Chambon, C.; Clement, O.; Le, Blanche A.; Schouman-Claeys, E. und Frijia, G. (1993) Superparamagnetic iron oxides as positive MR contrast agents: in vitro and in vivo evidence, Magn Reson.Imaging , Volume 11, Issue 4, Seite 509-519.
- [40] Muller, M.; Reimer, P.; Wiedermann, D.; Allkemper, T.; Marx, C.; Tombach, B.; Rummeny, E. J.; Shamsi, K.; Balzer, T. und Peters, P. E. (1998) T1-weighted dynamic MRI with new superparamagnetic iron oxide particles (Resovist): results of a phantom study as well as 25 patients, Rofo , Volume 168, Issue 3, Seite 228-236.
- [41] Tirkkonen, B.; Aukrust, A.; Couture, E.; Grace, D.; Haile, Y.; Holm, K. M.; Hope, H.; Larsen, A.; Lunde, H. S. und Sjogren, C. E. (1997) Physicochemical characterisation of mangafodipir trisodium, Acta Radiol. Volume 38, Issue 4 Pt 2, Seite 780-789.
- [42] Toft, K. G.; Myrset, A. H. und Skotland, T. (2001) Dephosphorylation of MnDPDP and related compounds by acid and alkaline phosphatase, J.Pharm.Biomed.Anal. Volume 25, Issue 3-4, Seite 613-618.
- [43] Toft, K. G.; Hustvedt, S. O.; Grant, D.; Martinsen, I.; Gordon, P. B.; Friisk, G. A.; Korsmo, A. J. und Skotland, T. (1997) Metabolism and pharmacokinetics of MnDPDP in man, Acta Radiol. Volume 38, Issue 4 Pt 2, Seite 677-689.
- [44] Toft, K. G.; Kindberg, G. M. und Skotland, T. (1997) Mangafodipir trisodium injection, a new contrast medium for magnetic resonance imaging: in vitro metabolism and protein binding studies of the active component MnDPDP in human blood, J.Pharm.Biomed.Anal. Volume 15, Issue 7, Seite 983-988.
- [45] Torres, C. G.; Lundby, B.; Sterud, A. T.; McGill, S.; Gordon, P. B. und Bjerknes, H. S. (1997) MnDPDP for MR imaging of the liver. Results from the European phase III studies, Acta Radiol. Volume 38, Issue 4 Pt 2, Seite 631-637.
- [46] Rummeny, E. J.; Torres, C. G.; Kurdziel, J. C.; Nilsen, G.; Op de, Beeck B. und Lundby, B. (1997) MnDPDP for MR imaging of the liver. Results of an independent image evaluation of the European phase III studies, Acta Radiol. Volume 38, Issue 4 Pt 2, Seite 638-642.

- [47] Bartolozzi, C.; Donati, F.; Cioni, D.; Crocetti, L. und Lencioni, R. (2000) MnDPDP-enhanced MRI vs dual-phase spiral CT in the detection of hepatocellular carcinoma in cirrhosis, *Eur.Radiol.* Volume 10, Issue 11, Seite 1697-1702.
- [48] Kim, K. W.; Kim, A. Y.; Kim, T. K.; Park, S. H.; Kim, H. J.; Lee, Y. K.; Park, M. S.; Ha, H. K.; Kim, P. N.; Kim, J. C. und Lee, M. G. (2004) Hepatic lesions in colorectal cancer patients: detection and characterization on mangafodipir trisodium-enhanced MRI, *AJR Am.J.Roentgenol.* Volume 182, Issue 5, Seite 1233-1240.
- [49] Marchal, G.; Ni, Y.; Zhang, X.; Yu, J.; Lodemann, K. P. und Baert, A. L. (1993) Mn-DPDP enhanced MRI in experimental bile duct obstruction, *J.Comput.Assist.Tomogr.* Volume 17, Issue 2, Seite 290-296.
- [50] Misselwitz, B.; Muhler, A. und Weinmann, H. J. (1995) A toxicologic risk for using manganese complexes? A literature survey of existing data through several medical specialties, *Invest Radiol.* Volume 30, Issue 10, Seite 611-620.
- [51] Wolf, G. L. und Baum, L. (1983) Cardiovascular toxicity and tissue proton T1 response to manganese injection in the dog and rabbit, *AJR Am.J.Roentgenol.* Volume 141, Issue 1, Seite 193-197.
- [52] Elizondo, G.; Fretz, C. J.; Stark, D. D.; Rocklage, S. M.; Quay, S. C.; Worah, D.; Tsang, Y. M.; Chen, M. C. und Ferrucci, J. T. (1991) Preclinical evaluation of MnDPDP: new paramagnetic hepatobiliary contrast agent for MR imaging, *Radiology* , Volume 178, Issue 1, Seite 73-78.
- [53] Padovani, B.; Lecesne, R.; Raffaelli, C.; Chevallier, P.; Drouillard, J.; Bruneton, J. N.; Lambrechts, M. und Gordon, P. (1996) Tolerability and utility of mangafodipir trisodium injection (MnDPDP) at the dose of 5 $\mu\text{mol/kg}$ body weight in detecting focal liver tumors: results of a phase III trial using an infusion technique, *Eur.J.Radiol.* Volume 23, Issue 3, Seite 205-211.
- [54] Vahlensieck, M. und Reiser, M. (2006) MRT des Bewegungsapparats 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag KG.
- [55] Merkhan, I. K.; Hasenwinkel, J. M. und Gilbert, J. L. (2005) Quantitative analysis of monomer vapor release from two-solution bone cement by using a novel FTIR technique, *J.Biomed.Mater.Res.B Appl.Biomater.* Volume 74, Issue 1, Seite 643-648.
- [56] Fossaceca, R.; Di, Terlizzi M.; Stecco, A.; Canalis, L.; Travaglini, F.; Ambrosini, R. und Carriero, A. (2007) MRI post-vertebroplasty, *Radiol.Med.(Torino)* , Volume 112, Issue 2, Seite 185-194.
- [57] Berlemann, U.; Ferguson, S. J.; Nolte, L. P. und Heini, P. F. (2002) Adjacent vertebral failure after vertebroplasty. A biomechanical investigation, *J.Bone Joint Surg.Br.* Volume 84, Issue 5, Seite 748-752.

- [58] Baroud, G. (2006) Zur Biomechanik der Anschlussfraktur nach einer Zementaugmentation, Ballonkyphoplastie , Seite 31-38.
- [59] Uppin, A. A.; Hirsch, J. A.; Centenera, L. V.; Pfeifer, B. A.; Pazianos, A. G. und Choi, I. S. (2003) Occurrence of new vertebral body fracture after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporosis, Radiology , Volume 226, Issue 1, Seite 119-124.
- [60] Grados, F.; Depriester, C.; Cayrolle, G.; Hardy, N.; Deramond, H. und Fardellone, P. (2000) Long-term observations of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty, Rheumatology.(Oxford) , Volume 39, Issue 12, Seite 1410-1414.
- [61] Legroux-Gerot, I.; Lormeau, C.; Boutry, N.; Cotten, A.; Duquesnoy, B. und Cortet, B. (2004) Long-term follow-up of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty, Clin.Rheumatol. Volume 23, Issue 4, Seite 310-317.
- [62] Fribourg, D.; Tang, C.; Sra, P.; Delamarter, R. und Bae, H. (2004) Incidence of subsequent vertebral fracture after kyphoplasty, Spine , Volume 29, Issue 20, Seite 2270-2276.
- [63] Kim, S. H.; Kang, H. S.; Choi, J. A. und Ahn, J. M. (2004) Risk factors of new compression fractures in adjacent vertebrae after percutaneous vertebroplasty, Acta Radiol. Volume 45, Issue 4, Seite 440-445.
- [64] Ross, P. D.; Genant, H. K.; Davis, J. W.; Miller, P. D. und Wasnich, R. D. (1993) Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women, Osteoporos.Int. Volume 3, Issue 3, Seite 120-126.
- [65] Lindsay, R.; Silverman, S. L.; Cooper, C.; Hanley, D. A.; Barton, I.; Broy, S. B.; Licata, A.; Benhamou, L.; Geusens, P.; Flowers, K.; Stracke, H. und Seeman, E. (2001) Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture, JAMA , Volume 285, Issue 3, Seite 320-323.
- [66] Synthes:Norian SRS - Trochantäre Frakturen in Kombination mit DHS.:Freiburg (2004) Synthes.
- [67] Tanaka, Y.; Kokubun, S.; Sato, T.; Iwamoto, M. und Sato (2001) Trabecular domain factor and its influence on the strength of cancellous bone of the vertebral body, Calcif.Tissue Int. Volume 69, Issue 5, Seite 287-292.
- [68] Bohner, M. (2006) Übersicht über einspritzbare Zemente für die Vertebroplastie und die Kyphoplastie, Ballonkyphoplastie , Seite 113-119, Springer Vienna.
- [69] Heini, P. F.; Berlemann, U.; Kaufmann, M.; Lippuner, K.; Fankhauser, C. und van, Landuyt P. (2001) Augmentation of mechanical properties in osteoporotic vertebral bones--a biomechanical investigation of vertebroplasty efficacy with different bone cements, Eur.Spine J. Volume 10, Issue 2, Seite 164-171.
- [70] Baroud, G.; Nemes, J.; Heini, P. und Steffen, T. (2003) Load shift of the intervertebral disc after a vertebroplasty: a finite-element study, Eur.Spine J. Volume 12, Issue 4, Seite 421-426.

[71] Baroud, G. und Bohner, M. (2006) Biomechanical impact of vertebroplasty. Postoperative biomechanics of vertebroplasty, Joint Bone Spine , Volume 73, Issue 2, Seite 144-150.

[72] Polikeit, A.; Nolte, L. P. und Ferguson, S. J. (2003) The effect of cement augmentation on the load transfer in an osteoporotic functional spinal unit: finite-element analysis, Spine , Volume 28, Issue 10, Seite 991-996.

[73] Wilcox, R. K. (2006) The biomechanical effect of vertebroplasty on the adjacent vertebral body: a finite element study, Proc.Inst.Mech.Eng [H.] , Volume 220, Issue 4, Seite 565-572.

[74] Rotter, R.; Pflugmacher, R.; Kandziora, F.; Ewert, A.; Duda, G. und Mittlmeier, T. (2007) Biomechanical in vitro testing of human osteoporotic lumbar vertebrae following prophylactic kyphoplasty with different candidate materials, Spine (Phila Pa 1976.) , Volume 32, Issue 13, Seite 1400-1405.

7 Abkürzungsverzeichnis

B₀	Statisches Hauptmagnetfeld
CNR	Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (Contrast-to-Noise-Ratio)
CT	Computertomographie
FE	Finite Element
FOV	Field of View
FSE	Fast-Spin-Echo
FEW	Funktionelle Wirbelsäuleneinheit
Gd	Gadolinium
Gd-DOTA	Gadolinium-1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
Gd-DTPA	Gadopentetat-Dimeglumin
GRE	Gradienten-Echo
HF	Hochfrequenz
ISO-Norm	Norm der Internationalen Organisation für Normierung
LWS	Lendenwirbelsäule
MMA	Methylmethacrylat
MnDPDP	Mangafodipir-Trinatrium-Komplex
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NSF	Nephrogene Systemische Fibrose
oMRT	Offener Magnetresonanztomograph
PMMA	Polymethymethacrylat
PTFE	Polytetrafluorethylen
RES	Retikulo-Endotheliales-System
ROI	Region Of Interest
SE	Spin-Echo
SI	Signalintensität
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis (Signal-to-Noise-Ratio)
SPIO	Superparamagnetic Iron Oxide
SPIR	Spectral Inversion Recovery (spectrale Fettunterdrückung)
TE	Echozeit (Time to echo)
TR	Repetitionszeit (Time to repetition)
TSE	Turbo-Spin-Echo

USPIO	Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide
VE	Vollständig entsalzt
WK	Wirbelkörper

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen, die mich während der Erstellung dieser Arbeit unterstützt und gefördert haben, bedanken.

Bei meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Hermann Josef Bail möchte ich mich für die Überlassung des Themas und die ruhige, zuversichtliche Ausstrahlung bedanken, mit der er diese Arbeit begleitet hat.

Mein Dank gilt Herrn Dr. med. Florian Wichlas und Herrn Christian J. Seebauer für die enge Zusammenarbeit, Unterstützung und auch Motivation.

Besonderer Dank gilt auch Herrn PD Dr. med, Ulf Teichgräber, als Leiter der Forschungsgruppe „Instrumentenentwicklung für die offene MRT“, der mir während dieser Zeit ebenfalls unterstützend und beratend zur Seite stand, mir mehrere Weiterbildungen im Fachbereich Radiologie und im speziellen im Bereich der MRT-Technik ermöglichte.

Vielen Dank auch den Ärzten und anderen Mitarbeitern aus der Forschungsgruppe „Instrumentenentwicklung für die offene MRT“, die mich zum einen in meiner wissenschaftlichen Arbeit unterstützten und zum anderen auch an ihren wissenschaftlichen Arbeiten teilhaben ließen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Christoph Sattig für die überaus konstruktiven Anregungen und die sehr gute Zusammenarbeit mit der Firma aap Biomaterials GmbH & Co. KG.

Ebenfalls möchte ich mich stellvertretend bei Herrn Thammo Weise für die gute Zusammenarbeit mit der Firma Somatex[®] bedanken.

Überaus dankbar bin ich auch meiner Familie und meiner Freundin, für die moralische Unterstützung, stetige Ermutigung und Rücksichtnahme.

9 Lebenslauf

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

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, René Schilling, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: ‚Entwicklung eines Polymethylmethacrylatzementes für die magnetresonanztomografisch gestützte, interventionelle Anwendung in offenen MRT-Systemen‘ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“ „Ich habe vor diesem Zeitpunkt noch nie ein Promotionsverfahren beantragt.“

Datum

Unterschrift