

Aus dem  
Charité Centrum 6  
Institut für Diagnostische und interventionelle Radiologie  
und Nuklearmedizin

Direktor: Professor Dr. med. Bernd Hamm

## **Habilitationsschrift**

### **Quantitative MRT-Verfahren zur Beurteilung der Knorpelqualität**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach

### **Radiologie**

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Dipl. Phys. Edzard Wiener**  
**geboren am 12. Mai 1971 in Pfullendorf**

Eingereicht: 01/2011

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter Prof. Dr. Thomas Vogl / Frankfurt am Main
2. Gutachter Prof. Dr. Mathias Langer / Freiburg

## **Inhaltsverzeichnis**

1. **Einleitung und Fragestellung**
2. **Quantitative MRT-Verfahren zur Beurteilung der Knorpelqualität**
  - 2.1 Die räumliche Variation der  $T_1$ -Relaxationszeit im hyalinen Knorpelgewebe  
[Originalarbeit 1]
  - 2.2 Die Anreicherungsdynamik von ionischen und nicht-ionischen MR-Kontrastmitteln im hyalinen Knorpel  
[Originalarbeit 2]
  - 2.3 Der Einfluss von MR-Kontrastmitteln auf die  $T_2$ -Relaxationszeit von hyalinem Knorpelgewebe  
[Originalarbeit 3]
  - 2.4 Der Einfluss der Integrität des Kollagenfasergestütes auf die intrakartilaginäre Akkumulation von MR-Kontrastmitteln  
[Originalarbeit 4]
  - 2.5 Vergleich der Anreicherungsdynamik von MR-Kontrastmitteln in hyalinem und fibrösem Knorpelgewebe  
[Originalarbeit 5]
  - 2.6 Spektroskopie von Gelenkspiraten zum Nachweis von Laktat  
[Originalarbeit 6]
3. **Diskussion**
4. **Zusammenfassung**
5. **Eigene Originalarbeiten, die Bestand dieser Schrift sind**
6. **Literatur**

Danksagung

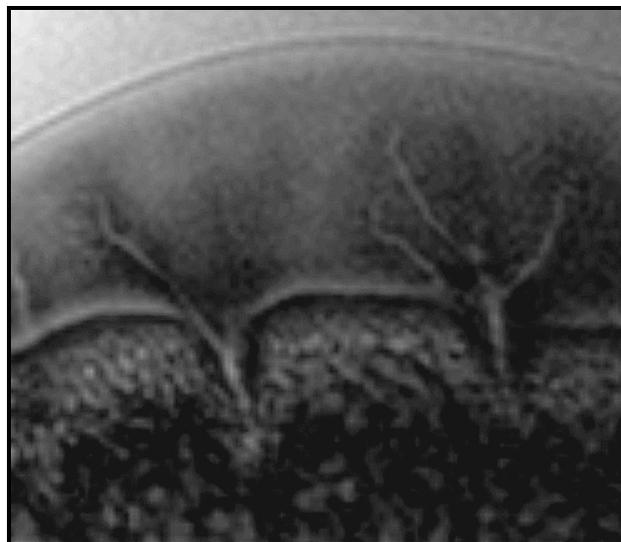
Erklärung

## **Abkürzungen**

<b>dGEMRIC</b>	Delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage
<b>H&amp;E</b>	Hematoxylin & Eosin
<b>IDL</b>	Interactive Data Language
<b>iPAT</b>	Integrated Parallel Acquisition Techniques
<b>IR</b>	Inversion Recovery
<b>MRS</b>	Magnetresonanzspektroskopie
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>SE</b>	Spin Echo
<b>SVS</b>	Single Voxel Spektroskopie
<b>TSE</b>	Turbo Spin Echo
<b>VFA</b>	Variable Flip Angle

## 1. Einleitung und Fragestellung

Arthrose ist die häufigste Gelenkerkrankung weltweit. Sie beginnt mit dem Abbau des Gelenkknorpels [7,8]. Degenerative Veränderungen des Gelenkknorpels, die mit makroskopischen Substanzdefekten verbunden sind, können mit der Magnetresonanztomographie (MRT) dargestellt werden [9-13]. Durch die erhebliche technische Weiterentwicklung der MRT seit der klinischen Einführung in den frühen 80er Jahren ist es gelungen, die räumliche Auflösung (Abbildung 1) und dadurch die Erkennbarkeit von physiologischen und pathologischen Veränderungen des Gelenkknorpels kontinuierlich zu verbessern [11,14-18].



**Abb. 1** Das MR-mikroskopische Bild mit einer Auflösung von 150  $\mu\text{m}$  zeigt den komplexen Aufbau des juvenilen Knorpels mit noch vorhandener Vaskularisation (Wiener 2007).

Mittlerweile ist es möglich, mikrostrukturelle und biochemische Veränderungen der Knorpelmatrix in sehr frühen, potenziell noch reversiblen Arthrostadien mit speziellen MRT-Techniken darzustellen [19-22]. Dies ist von großem Interesse, um den Erfolg knorpelregenerativer Therapien zu überprüfen [23,24]. Für den klinischen Einsatz stehen mittlerweile folgende quantitative MRT-Verfahren zur Verfügung.

- MR-Relaxometrie des Gelenkknorpels
- kontrastmittelverstärkte MRT des Gelenkknorpels
- MR-Spektroskopie (MRS) der Gelenkflüssigkeit

Die MR-Relaxometrie des Gelenkknorpels hat die Bestimmung von Relaxationsparametern von physiologischen und krankhaften Gewebeveränderungen zum Ziel. Zu den wichtigsten MR-Relaxationsparametern zählen die  $T_1$ - und  $T_2$ -Relaxationszeiten, die das zeitliche Verhalten von longitudinalen und transversalen Relaxationsprozessen der Wassermoleküle im Gelenkknorpel charakterisieren. Die kontrastmittelverstärkte MRT des Gelenkknorpels ermöglicht es, krankhafte Gewebeveränderungen noch früher und genauer zu erfassen. Über die Wechselwirkung der Kontrastmittelmoleküle mit der Knorpelmatrix kann das Ausmaß der Matrixschädigung quantifiziert werden. Die MRS der Gelenkflüssigkeit erlaubt es, Abbauprodukte der Knorpelmatrix in krankhaft veränderten Gelenken zu erfassen [25]. Hyaliner Gelenkknorpel ist strukturell ein stark anisotropes Weichgewebe [15,26-28]. Die extrazelluläre Matrix besteht hauptsächlich aus Kollagen (überwiegend Typ II), Proteoglykanen und Wasser [29]. Die Zelldichte der Chondrozyten im Knorpel ist sehr gering [29]. Die negativ geladenen Proteoglykane sind von Wassermolekülen umgeben und stoßen sich gegenseitig ab, wodurch die Druckfestigkeit des Knorpels zustande kommt. Die Kollagenfibrillen wirken dem Quellungsdruck der Proteoglykane entgegen und bieten eine gewisse Zugfestigkeit. Basierend auf Unterschieden in der Zellanordnung, der Kollagenfaserarchitektur und der Proteoglykankonzentration wird der unkalzifizierte Gelenkknorpel klassisch in drei oberflächenparallele Zonen unterteilt [26,29]: Superficialzone, Intermediärzone und Radiärzone. Im gesunden Knorpel ist das Kollagen maskiert und lichtmikroskopisch in der Hämatoxylin- und Eosinfärbung (H&E-Färbung) nicht sichtbar. Der gesunde, adulte Gelenkknorpel ist avaskulär und wird durch Diffusion ernährt [30-33]. Die Regenerationsfähigkeit des Knorpelgewebes ist nur sehr gering. Die Knorpeldegeneration geht mit einem Verlust an Matrixkomponenten und einer Störung von deren Integrität einher [29,34]. Verglichen mit den morphologischen, sind die zellbiologischen und biochemischen Veränderungen im Degenerationsprozess weit weniger gut charakterisiert [7,35]. Derzeit werden sehr häufig zwei MR-tomographische Verfahren zur Quantifizierung frühstruktureller und biochemischer Veränderungen des degenerierten Gelenkknorpels verwendet. Die  $T_2$ -Relaxometrie des Gelenkknorpels (engl.  $T_2$ -Mapping of Cartilage) [21,36,37] und die gadolinium-verstärkte MR-Bildgebung des Knorpels im gleichgewichtsnahen Zustand (engl. Delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage, dGEMRIC) [38-41]. Lokale Änderung der transversalen Relaxationszeit  $T_2$  der Knorpelmatrix korrelieren dabei mit Veränderungen im Kollagenfasernetzwerk und des Wassergehaltes [13,21,22]. Eine vermehrte Akkumulation des zweifach negativ geladenen Kontrastmittels Gadopentetate Dimeglumine in der Knorpelmatrix korreliert mit dem

Proteoglykanverlust. Einige experimentelle Studien beschreiben dabei ein invers proportionales Verhältnis zwischen der Kontrastmittelkonzentration im Knorpelgewebe [c] und dem Proteoglykanverlust [38,42]. Die Kontrastmittelkonzentration kann dabei nach der Relaxationsgleichung (Gl. 1) durch Messung der Relaxationszeiten ( $T_1$  oder  $T_2$ ) des nativen und mit Kontrastmittel angereicherten Knorpels, unter Kenntnis der Relaxivität des Kontrastmittels im Knorpelgewebe  $r_{1,2}$  [ $\text{mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ], bestimmt werden.

$$\Delta R_{1,2} = (1/T_{1,2 \text{ nativ}} - 1/T_{1,2 \text{ Gd}}) = [c] \cdot r_{1,2} \quad (\text{Gl. 1})$$

In der klinischen Routine wird, um zwei MR-Untersuchungen (vor und im Gleichgewichtszustand mehrere Stunden nach Kontrastmittelapplikation) und aufwendige Koregistrierungsverfahren zwischen beiden Datensätzen zu vermeiden, üblicherweise keine Messungen am nativen Gelenkknorpel ( $T_{1,\text{nativ}}$  und  $T_{2,\text{nativ}}$ ) durchgeführt [43-46]. Aufgrund der Praktikabilität wird nach intravenöser [0.2 mmol/L] [47,48] oder intraartikulärer [49-51] Injektion von 2-2.5 mmol/L Gadopentetate-Dimeglumine-Lösung (direkte oder indirekte Arthrographie) und nach einer Wartezeit von ca. 60-90 min [47] eine räumlich hochauflösende Sequenz zur Bestimmung der  $T_{1,\text{Gd}}$ - und  $T_{2,\text{Gd}}$ -Relaxationszeiten durchgeführt. Insbesondere zur Bestimmung der  $T_1$ -Zeiten werden dabei unterschiedliche Messverfahren verwendet, die zum Teil mit einer sehr langen Messzeit verbunden sind. Unter folgenden Annahmen kann der Schweregrad der Proteoglykan- und Kollagenschädigung aus den beiden gemessenen Relaxationsparametern  $T_{1,\text{Gd}} \sim [c] \sim$  Proteoglykanverlust [38,42] (sog. dGEMRIC-Index) und  $T_{2,\text{Gd}} \approx T_{2,\text{nativ}} \sim$  Kollagenverlust [44,46] berechnet werden.

- (1) Die Equilibrierung des Kontrastmittels im Knorpelgewebe ist nach 90-180 min weitgehend erreicht.
- (2) Die Relaxivitäten  $r_{1,2}$  von Gadopentetate Dimeglumine im hyalinen Gelenkknorpel sind konstant und ähnlich den Werten in wässriger Lösung.
- (3) Variationen von  $T_{1,\text{nativ}}$  im Gelenkknorpel sind vernachlässigbar ( $T_{1,\text{nativ}} = \text{const.} \rightarrow T_{1,\text{Gd}} \sim [c]$ ).
- (4) Der Einfluss der interkartilaginären Gadopentetate-Dimeglumine-Moleküle auf die  $T_2$ -Relaxationszeit des Gelenkknorpels ist vernachlässigbar ( $T_{2,\text{nativ}} \approx T_{2,\text{Gd}}$ ).

- (5) Die Kontrastmittelkonzentration [c] von Gadopentetate Dimeglumine im hyalinen Gelenkknorpel ist nur vom Proteoglykangehalt abhängig.  $T_{1,Gd}$  (dGEMRIC-Index) ist ein spezifischer Marker für den Proteoglykanverlust.

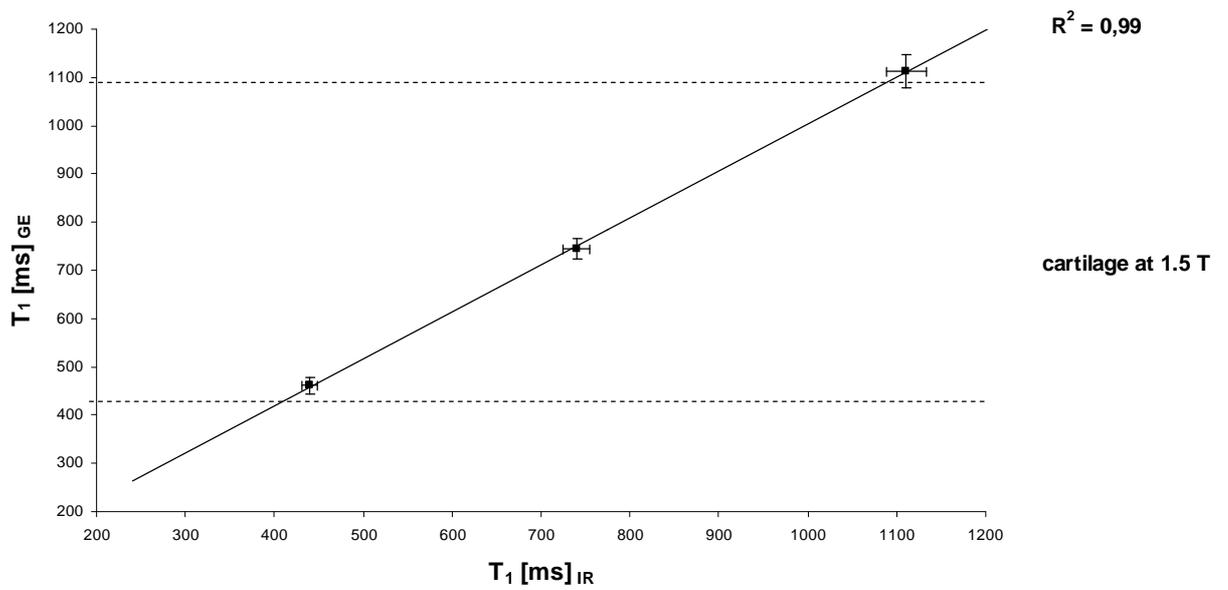
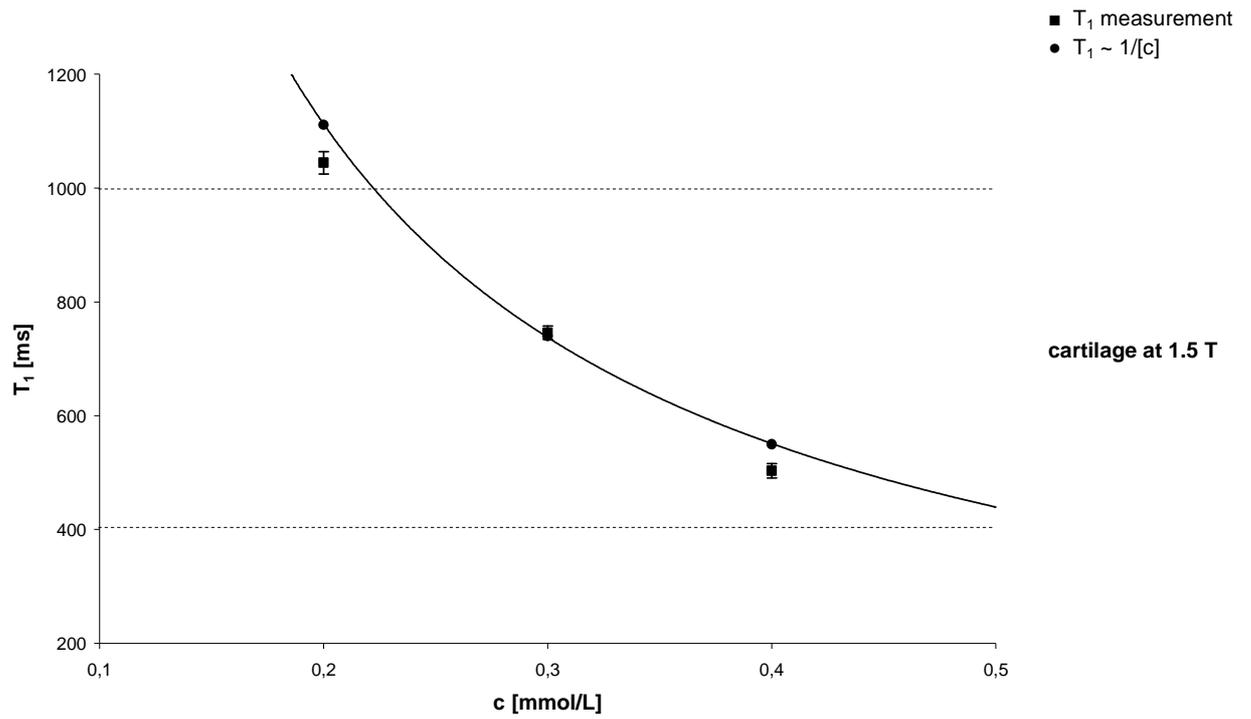
Um diese Annahmen zu überprüfen, wurden folgende Entwicklungen und experimentellen Arbeiten durchgeführt.

- Weiterentwicklung und Optimierung einer räumlich hochauflösenden Sequenz zur simultanen Messung der  $T_1$ - und  $T_2$ -Zeiten von hyalinem Gelenkknorpel mit einer sog. Turbo-Mix-Sequenz [52].
- Entwicklung von Software zur Durchführung einer sog. Profilauswertung unterschiedlicher Relaxationsparameter über die Knorpeldicke.
- Untersuchung der Kontrastmitteldynamik und tiefenabhängigen Verteilung unterschiedlicher ionischer und nicht-ionischer MR-Kontrastmittel im hyalinen Gelenkknorpel.
- Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher ionischer und nicht-ionischer MR-Kontrastmittel auf die  $T_2$ -Relaxationszeit von hyalinem Gelenkknorpel.
- Untersuchung der Kontrastmitteldynamik im hyalinen und fibrösen Gelenkknorpel nach intraartikulärer Injektion von Gadopentetate Dimeglumine (direkte Arthrographie) an Leichenschultern.
- Untersuchung der  $T_1$ -Relaxationszeit in unterschiedlichen Gelenkkompartimenten und Knorpelschichten am gesunden menschlichen Kniegelenk.
- Untersuchung des Einflusses der Integrität des Kollagenfasengerüsts auf die Akkumulation von Gadopentetate-Dimeglumine-Molekülen im hyalinen Gelenkknorpel in einem Arthrosemodell.
- MR-Spektroskopie von Gelenkspiraten zur Erkennung von entzündlichen Gelenkerkrankungen, die zu einer sekundären Knorpelschädigungen führen.

## 2. Quantitative MRT-Verfahren zur Beurteilung der Knorpelqualität

### 2.1 Die räumliche Variation der $T_1$ -Relaxationszeit im hyalinen Knorpelgewebe

Für die Bestimmung der Kontrastmittelkonzentration  $[c]$  im Gelenkknorpel ist gemäß der Relaxationsgleichung die Messung der longitudinalen Relaxationszeit  $T_1$  vor und nach Kontrastmittelgabe notwendig. Für den Einsatz in der klinischen Routine müssen dafür große Volumina in einer relativ kurzen Zeit erfasst werden. Dies ist mit der üblichen Inversion-Recovery-Methode (IR-Methode)  $[180^\circ\text{-TI-}90^\circ]$  selbst unter Verwendung einer Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE-Sequenz) nicht wesentlich unter 20 min möglich [53,54]. Eine Technik, um  $T_1$ -Zeiten deutlich schneller messen zu können, beruht auf der Methode der variablen Flipwinkel (VFA) [54-56]. In Kombination mit einer 3D-Gradienten-Echo-Sequenz mit integrierter paralleler Bildgebung (iPAT) [54,56] kann die Akquisitionszeit für das  $T_1$ -Mapping z.B. des gesamten Kniegelenks mit einer Auflösung von  $3 \times 0.47 \times 0.47 \text{ mm}^3$  auf 5.05 min reduziert werden. Im Vergleich zu der zeitaufwendigen und sehr genauen IR-Methode sind die Ergebnisse der VFA-Methode entscheidend von der Wahl des richtigen Flipwinkels abhängig [57]. Anhand eines angefertigten Phantoms mit definierten Kontrastmittelkonzentrationen und Vergleichsmessungen mit der IR-Methode konnte gezeigt werden, dass die mit der VFA-Methode optimierten Sequenzparameter für Knorpelgewebe vergleichbare Ergebnisse liefern (Abbildung 2). Mit Hilfe der VFA-Methode wurden die Kniegelenke von 25 gesunden Probanden MR-tomographisch untersucht und die  $T_1$ -Werte in den unterschiedlichen Gelenkkompartimenten und Knorpeltiefen mit Hilfe einer Histogramm- und Profilauswertung analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass nur geringe Unterschiede in den  $T_1$ -Werten zwischen dem medialen, lateralen und retropatellaren Kniekompartimenten bestehen, jedoch deutliche Unterschiede in den unterschiedlichen Knorpelschichten [**Originalarbeit 1**]. Insbesondere die tiefenabhängige Abnahme der  $T_1$ -Werte muss in der kontrastmittelverstärkten Knorpelbildgebung (dGEMRIC) zur Quantifizierung des Proteoglykanverlusts berücksichtigt werden, um systematische Fehler zu vermeiden.



**Abb. 2**  $T_1$ -Messungen mit der VFA-Methode an einem Kontrastmittelphantom mit definierten Konzentrationen und am Gelenkknorpel im Vergleich mit der IR-Methode.

## Originalarbeit 1

**E. Wiener**, C.W. Pfirrmann, J. Hodler.

Spatial variation in T<sub>1</sub> of healthy human articular cartilage of the knee joint.

*The British Journal of Radiology* 2010, 83:476-485.

DOI: 10.1259/bjr/62779246

Genehmigung für Reproduktion: With kind permission of The British Institute of Radiology,  
10.12.2010

DOI: 10.1259/bjr/62779246

## 2.2 Die Anreicherungsdynamik von ionischen und nicht-ionischen MR-Kontrastmitteln im hyalinen Knorpel

Die kontrastmittelverstärkte MR-Bildgebung des Knorpels ermöglicht es Proteoglykanverluste bereits im Initialstadium der Arthrose zu erfassen [42,58-61]. Ein Verlust von Proteoglykanen geht dabei mit einer Reduktion der negativen Ladungsdichte des Gelenkknorpels einher [30,31,62-64]. Die Akkumulation ionischer Kontrastmittel ist dadurch im geschädigten Knorpelgewebe verändert und kann durch Messungen der T<sub>1</sub>- oder T<sub>2</sub>-Zeiten gemäß der Relaxationsgleichung (Gl. 1) auch quantifiziert werden.

Um die Kontrastmitteldynamik von unterschiedlichen ionischen - Gadopentetate Dimeglumine (*Magnevist*®; Schering AG, Berlin Germany) und Gadobenate Dimeglumine (*MultiHance*®; Bracco Imaging SpA, Milan, Italy) - und nicht-ionischen - Gadoteridol (*ProHance*®; Bracco Imaging SpA, Milan, Italy) - MR-Kontrastmitteln im Gelenkknorpel zu untersuchen, wurde zunächst deren Akkumulation in unterschiedlichen Knorpelschichten über einen Zeitraum von 11 Stunden am gesunden bovinen Patellarknorpel untersucht [**Originalarbeit 2**].

Kontrastmittel	Ladung	Relaxivität <sup>+</sup> r <sub>1</sub> [mM <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	Relaxivität <sup>+</sup> r <sub>2</sub> [mM <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	r2/r1	Struktur
<b>Gadopentetate dimeglumine</b> ( <i>Magnevist</i> ®)	negativ	4.5 ± 0.1	5.3 ± 0.1	1.2	linear
<b>Gadobenate dimeglumine</b> ( <i>MultiHance</i> ®)	negativ	5.5 ± 0.1	6.5 ± 0.1	1.2	linear
<b>Gadoteridol</b> ( <i>ProHance</i> ®)	neutral	4.1 ± 0.2	4.8 ± 0.1	1.2	makrozyklisch

<sup>+</sup> 20° C, 1.5 T, Kochsalzlösung

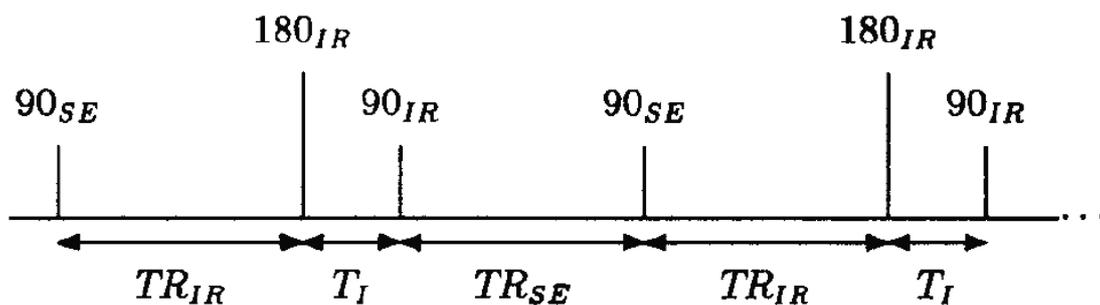
**Tab.1** Chemische Eigenschaften der verwendeten MR-Kontrastmittel.

Die Patellen wurden dazu in eine Kontrastmittellösung mit einer Konzentration von 2.5 mmol/L, wie sie typischerweise für die direkte MR-Arthrographie verwendet wird, eingelegt [50,65-69]. Um eine hohe räumliche Auflösung zu erzielen, wurden die Messungen an einem 1.5-T-Scanner (ACS NT, Philips, Best, Niederlande) mit einer dezidierten Handgelenkspule durchgeführt (Abbildung 3).



**Abb. 3** Handgelenkspule, im Inneren das Kontrastmittelbad, in dem die Patella platziert ist.

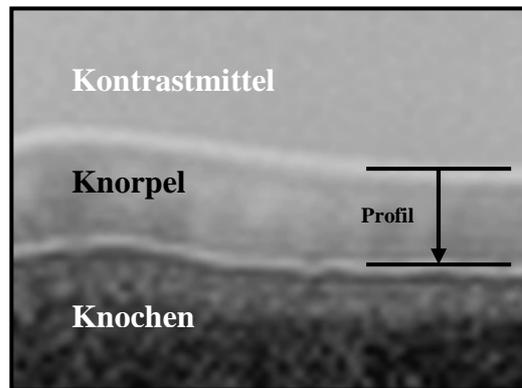
Eine spezielle Messsequenz, die sog. Turbo-Mix-Sequenz [52,70], ermöglicht es simultane  $T_1$ - und  $T_2$ -Messungen durchzuführen. Die Sequenz beruht auf einer Kombination aus einer IR-Methode und einer schnellen Abfolge von Spin Echos (SE) und wurde auf die Quantifizierung der Relaxationszeiten von hyalinem Knorpelgewebe optimiert (Abbildung 4).



**Abb. 4** Sequenzschema der Turbo-Mix-Sequenz zur simultanen Messung der  $T_1$ - und  $T_2$ -Relaxationszeiten.

( $TR_{IR} = 2000$  ms,  $TR_{SE} = 650$  ms,  $T_I = 100$  ms, Echo Spacing 10 ms, Schichtdicke = 2.5 mm, Auflösung = 300  $\mu$ m, Akquisitionszeit = 28 min). Die Datenauswertung erfolgte mit eigens dafür entwickelter Software (IDL, Interactive Data Language), mit der es möglich ist, Relaxationsparameter tiefenabhängig auszuwerten, sog. Profilauswertung (Abbildung 5).

Die berechneten Profile können so für jedes der Kontrastmittel zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten ( $n = 22$ ;  $t_1 = 0 \text{ min}$ ,  $t_2 = 30 \text{ min}$ , .....  $t_{22} = 11 \text{ h}$ ) verglichen werden.



**Abb. 5** Axiales  $T_1w$ -Bild (Turbo-Mix-Sequenz) des patellaren Gelenkknorpels (Dicke ca. 3.8 mm). Sehr deutlich ist der laminäre Aufbau des Gelenkknorpels zu erkennen. Die vertikalen Linien zeigen die Ausdehnung der verwendeten Profile über die Knorpeldicke für die tiefenabhängige Auswertung der Relaxationsparameter.

Es zeigte sich, dass die Verteilung der Kontrastmittel unabhängig von ihrer Ladung (ionisch und nicht-ionisch) über die Knorpeldicke selbst nach 11 Stunden (Gleichgewichtszustand) sehr inhomogen ist, und ein deutlicher Gradienten von oberflächlichen zu tiefen Knorpelschichten bestehen bleibt [**Originalarbeit 2**, **Originalarbeit 3**]. Dies deutet darauf hin, dass neben der elektrostatischen Wechselwirkung auch strukturelle Faktoren die Akkumulation von MR-Kontrastmitteln im Gelenkknorpel beeinflussen.

## Originalarbeit 2

**E. Wiener**, K. Woertler, G. Weirich, E.J. Rummeny, M. Settles.

Contrast enhanced cartilage imaging: Comparison of ionic and non-ionic contrast agents.

***European Journal of Radiology* 2007, 63(1):110-119.**

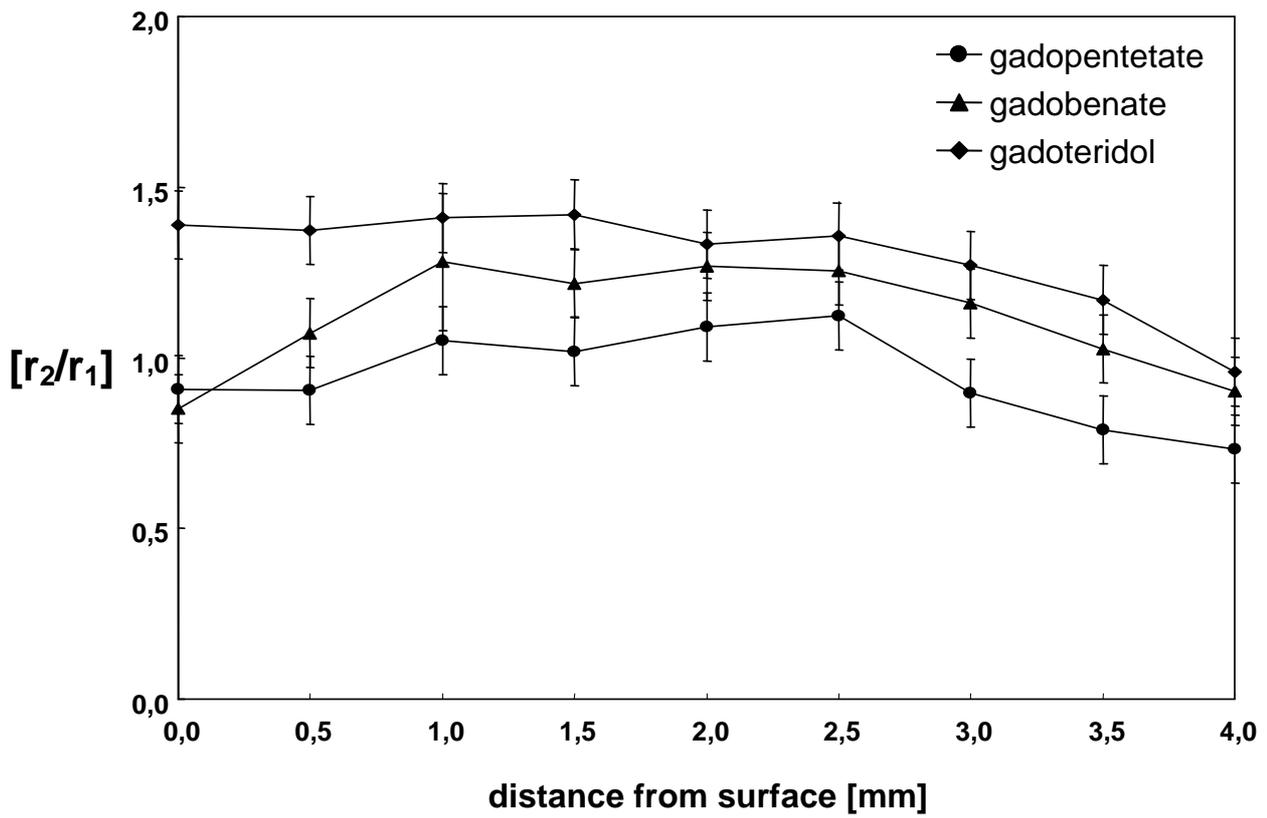
DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.01.019

Lizenznummer für Reproduktion: 2563240170911, Elsevier, 06.12.2010

DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.01.019

## 2.3 Der Einfluss von MR-Kontrastmitteln auf die T<sub>2</sub>-Relaxationszeit von hyalinem Knorpelgewebe

Die Quantifizierung der T<sub>2</sub>-Relaxationszeit von hyalinem Gelenkknorpel ermöglicht es, Veränderungen im Wassergehalt und Kollagenfasengerüst und somit sehr frühe degenerative Veränderungen des Knorpels zu erfassen [13,36,37,71-76]. Dabei werden in der klinische Routine T<sub>2</sub>-Messungen auch häufig erst nach intraartikulärer oder intravenöser Kontrastmittelapplikation durchgeführt, um eine zusätzliche MR-Untersuchung vor der Kontrastmittelapplikation aus Zeitgründen zu vermeiden [44,45]. Dies ist allerdings nur dann näherungsweise möglich, wenn der Einfluss des Kontrastmittels auf die T<sub>2</sub>-Relaxationszeit des Knorpelgewebes vernachlässigt werden kann, d.h. wenn  $T_{2, \text{Gd}} \approx T_{2, \text{nativ}}$  ist. Der Einfluss von Kontrastmitteln auf die Relaxationszeiten in einer bestimmten physiochemischen Umgebung wird durch die Relaxivität  $r_1$  [mM<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>] und  $r_2$  [mM<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>] des Kontrastmittels bestimmt. Diese sind allerdings für Kontrastmittel in biologischen Geweben nicht bekannt und auch nur sehr schwer zu bestimmen, da die räumlichen Konzentrationen nicht genau erfasst werden können. Exakte Werte werden daher nur für wässrige Kontrastmittellösungen angegeben [77-79]. Gemäß der Relaxationsgleichung lässt sich allerdings durch eine simultane Messung der T<sub>1</sub>- und T<sub>2</sub>-Relaxationszeit das Verhältnis der Relaxivitäten  $r_2/r_1$  einfach berechnen  $r_2/r_1 = T_2/T_1$  (Gl. 1). Mit Hilfe der Turbo-Mix-Sequenz [52], ist es messtechnisch möglich, beide Relaxationsparameter gleichzeitig zu erfassen und das Verhältnis der Relaxivitäten  $r_2/r_1$  sogar orts aufgelöst über die Knorpeldicke zu berechnen (Abbildung 6). Somit konnte gezeigt werden, dass die  $r_1$ - und  $r_2$ -Relaxivitäten für Gadopendetate Dimeglumine, Gadobenate Dimeglumine und Gadoteridol über die Knorpeldicke weitgehend konstant sind und annähernd ähnliche Werte besitzen ( $r_2/r_1 \approx 1.2$ ) [Originalarbeit 3]. Die Anwesenheit von Kontrastmittelmolekülen im Gelenkknorpel kann bei der Bestimmung der T<sub>2</sub>-Relaxationszeit nicht vernachlässigt werden und führt zu signifikanten Abweichungen der T<sub>2</sub>-Werte.



**Abb. 6** Verhältnis der  $r_2/r_1$ -Relaxivitäten gängiger ionischer und nicht-ionischer MR-Kontrastmittel (Gadopentetate Dimeglumine, Gadobenate Dimeglumine, Gadoteridol) über die Knorpeldicke.

## Originalarbeit 3

**E. Wiener**, M. Settles, G. Diederichs.

T<sub>2</sub> relaxation time of hyaline cartilage in presence of different gadolinium-based contrast agents.

***Contrast Media & Molecular Imaging* 2010, 5(2):99-104.**

DOI: 10.1002/cmmi.370

Lizenznummer für Reproduktion: 2563091062805, John Wiley and Sons, 06.12.2010

DOI: 10.1002/cmml.370

DOI: 10.1002/cmml.370

DOI: 10.1002/cmml.370

DOI: 10.1002/cmml.370

DOI: 10.1002/cmml.370

DOI: 10.1002/cmml.370

## 2.4 Der Einfluss der Integrität des Kollagenfasergerüsts auf die intrakartilaginäre Akkumulation von MR-Kontrastmitteln

In vielen Studien konnte eine gute Korrelation zwischen dem Proteoglykangehalt und der Kontrastmittelakkumulation im Knorpelgewebe gezeigt werden [17,42,60,80]. Ein Verlust der negativ geladenen Proteoglykane der Knorpelmatrix führt zu einem Verlust der negativen Ladungsdichte im Knorpel und erleichtert somit die intrakartilaginäre Akkumulation negativ geladener Kontrastmittelmoleküle wie Gadopentetate Dimeglumine. Dies lässt sich MR-tomographisch durch eine Verkürzung der Relaxationszeiten quantifizieren. Allerdings gibt es in neueren Studien auch Hinweise dafür, dass die elektrostatische Wechselwirkung zwischen den Proteoglykanen und den Kontrastmittelmolekülen nicht der einzige Faktor ist, der die Kontrastmittelakkumulation im Knorpelgewebe bestimmt. So konnte z.B. gezeigt werden, dass auch nicht-ionische MR-Kontrastmittel wie Gadoteridol oder Gadodiamide im Gleichgewichtszustand eine inhomogene Verteilung über die Knorpeldicke aufweisen [**Originalarbeit 2,81**], und dass die Anreicherung des anionischen Kontrastmittels Gadopentetate Dimeglumine im Faserknorpel ähnlich wie im hyalinen Knorpel ist [**Originalarbeit 5,82**], obwohl der Proteoglykangehalt im Faserknorpel deutlich geringer ist [83]. Um den Einfluss der Integrität des Kollagenfasergerüsts auf die Akkumulation von MR-Kontrastmitteln zu untersuchen, wurde in einem experimentellen Arthrosemodell der Proteoglykangehalt und Kollagengehalt im bovinen patellaren Knorpelgewebe signifikant reduziert und danach die Kontrastmittelakkumulation in den unterschiedlichen Knorpelschichten MR-tomographisch untersucht. Ein Proteoglykan- oder Kollagenverlust wurde dabei durch die proteolytischen Enzyme Papain [**Originalarbeit 4,17,25,84-87**] sowie Kollagenase [**Originalarbeit 4,14,25,35,86,88-90**] induziert und dieser auch histologisch verifiziert. Dabei konnte im proteoglykanreduzierten Knorpelgewebe nach Papainbehandlung die typische Demaskierung der Kollagenfasern lichtmikroskopisch nachgewiesen werden [29,34,91,92], die nach Kollagenasebehandlung nicht nachweisbar war. Nach elfstündiger Immersion in 2.5 mmol/L Gadopentetate-Dimeglumine-Lösung der zuvor enzymatisch behandelten Patellen konnte in oberflächlichen Knorpelschichten (1 mm) kein signifikanter Unterschied in den  $\Delta R_1$ - und  $\Delta R_2$ -Relaxationsparametern zwischen proteoglykanreduziertem und kollagenreduziertem Knorpel festgestellt werden. In tiefen Knorpelschichten waren beide Relaxationsparameter im proteoglykanreduzierten Knorpel signifikant niedriger. Damit konnte gezeigt werden, dass die Kontrastmittelakkumulation von Gadopentetate Dimeglumine im Gelenkknorpel auch von der Integrität des Kollagenfasergerüsts abhängt

und kein spezifischer Marker für einen Proteoglykanverlust ist. Dennoch ist es mit der kontrastmittelverstärkten MR-Bildgebung im gleichgewichtsnahen Zustand möglich, biochemische Veränderungen der Knorpelmatrix (Verlust an Proteoglykanen und Kollagen) in sehr frühen Arthrosestadien zu visualisieren.

## Originalarbeit 4

**E. Wiener**, M. Settles, G. Weirich, C. Schmidt, G. Diederichs.

The Influence of Collagen Network Integrity on the Accumulation of Gadolinium-Based MR Contrast Agents in Articular Cartilage.

*Röfo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 2010 (in press).

DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245739>

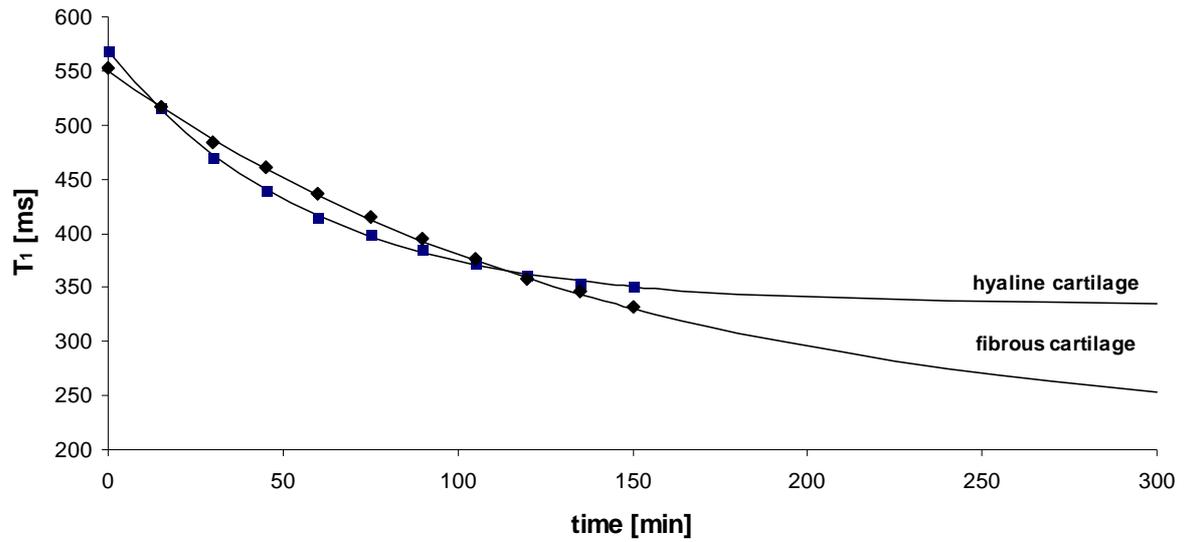
Genehmigung für Reproduktion: Thieme Verlag, Volker Niem, 22.12.2010

DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245739>

## 2.5 Vergleich der Anreicherungsdynamik von MR-Kontrastmitteln in hyalinem und fibrösem Knorpelgewebe

Die direkte MR-Arthrographie (intraartikuläre Kontrastmittelgabe) wird in der klinischen Routine häufig angewandt, um diskrete Gelenkpathologien zu erkennen [66,68,69,93-95]. Insbesondere im Schulter- und Hüftgelenk können pathologische Veränderungen an den Sehnen, dem Labrums und dem Knorpel mit einer höheren Sensitivität und Spezifität erkannt werden als mit der indirekten MR-Arthrographie (intravenöse Kontrastmittelgabe) oder mit einer nativen MR-Untersuchung [40,51,96]. Insbesondere für die Knorpeldiagnostik ist der Zeitpunkt der MR-Untersuchung nach intraartikulärer Kontrastmittelgabe entscheidend. Idealerweise sollte sich zuvor ein elektrochemisches Gleichgewicht zwischen den injizierten Kontrastmittelmolekülen im Gelenkraum und dem Knorpelgewebe eingestellt haben, um den Proteoglykangehalt möglichst genau bestimmen zu können [38]. Da dies allerdings bis zu mehrere Stunden dauert [**Originalarbeit 2**], ist dieser Idealzustand in der klinischen Routine nicht zu realisieren.

Um einen geeigneten Zeitpunkt zu bestimmen, zu dem bereits der größte Teil des Kontrastmittels in den Knorpel diffundiert ist (gleichgewichtsnaher Zustand) und der auch für die klinische Routine noch praktikabel erscheint, wurde die Kontrastmittelakkumulation nach intraartikulärer Gabe von 2.5 mmol/L Gadopentetate Dimeglumine über 2.5 Stunden im glenoidalen Gelenkknorpel untersucht. Um so lange Untersuchungszeiten realisieren zu können, wurden die Messungen an Leichenschultern (n = 10) durchgeführt [**Originalarbeit 5**]. Gelenke mit MR-tomographischen oder markoskopischen Knorpelschädigungen wurden für die weiteren Auswertungen nicht verwendet. Es konnte gezeigt werden, dass bereits 15 min nach intraartikulärer Kontrastmittelgabe eine signifikante Akkumulation von Gadopentetate-Dimeglumine-Molekülen im hyalinen Gelenkknorpel nachweisbar ist und ein gleichgewichtsnaher Zustand im hyalinen Gelenkknorpel nach ca. 90 min erreicht wird (Abbildung 7).



**Abb. 7** Kontrastmitteldynamik im hyalinen und fibrösen glenoidalen Gelenkknorpel nach intraartikulärer Injektion von 2 mmol/L Gadopentetate-Dimeglumine-Lösung. Ein gleichgewichtsnaher Zustand ist nach ca. 90-150 min erreicht.

## Originalarbeit 5

**E. Wiener**, J. Hodler, C.W. Pfirrmann.

Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) of cadaveric shoulders: comparison of contrast dynamics in hyaline and fibrous cartilage after intraarticular gadolinium injection.

***Acta Radiologica* 2009, 50(1):86-92.**

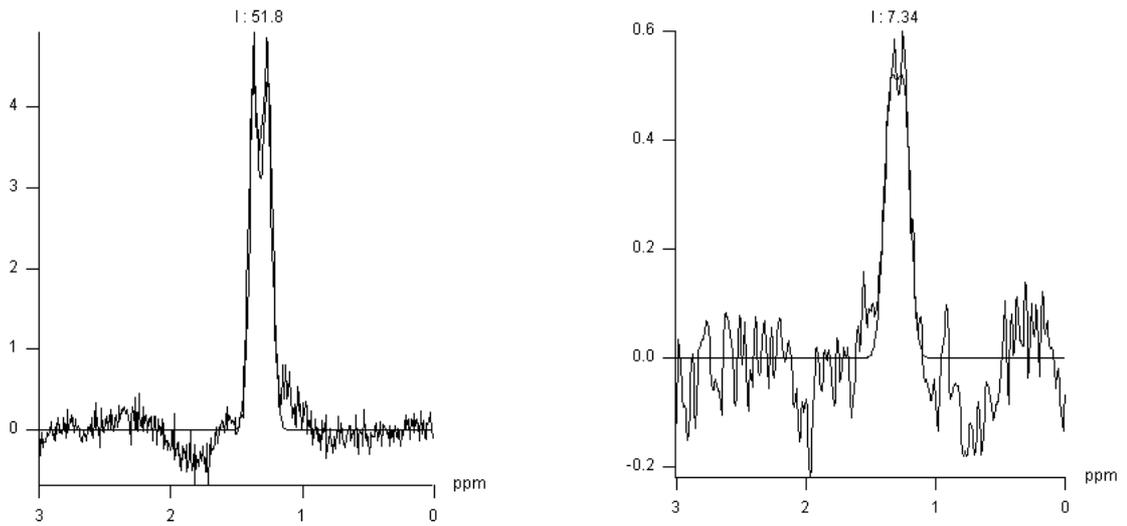
DOI: 10.1080/02841850802537941

Genehmigung für Reproduktion: Adapted by permission from Informa Healthcare, Lydia Dye-Stonebridge, 29.12.2010

DOI: 10.1080/02841850802537941

## 2.6 Spektroskopie von Gelenkspiraten zum Nachweis von Laktat

Neben der primären Gelenkdegeneration, die mit einer Knorpelschädigung einhergeht, führen auch entzündliche Gelenkprozesse zu einer sekundären Knorpelschädigung [97,98]. Die Diagnose einer entzündlichen Gelenkerkrankung ist im Initialstadium bildmorphologisch häufig nicht eindeutig und kann erst durch eine laborchemische Analyse von Gelenkspiraten gestellt werden [99-101]. Die MRS ermöglicht es, Gelenkflüssigkeiten in vivo, nicht invasiv zu untersuchen und relative Metabolitenkonzentrationen - wie z.B. Laktat - in biologischem Gewebe zu bestimmen [102,103]. Spektroskopische Laktatmessungen werden in der klinischen Routine bereits in Kombination mit der MR-Bildgebung zur besseren differentialdiagnostischen Einordnung von tumorösen und entzündlichen ZNS-Erkrankungen eingesetzt [104,105]. In entzündeten Gelenken ist aufgrund einer verstärkten anaeroben Glykolyse ebenfalls ein erhöhter Laktatspiegel biochemisch nachweisbar [106]. Um zu überprüfen, ob dieser auch MR-spektroskopisch bestimmt und zur Differenzierung von degenerativen sowie entzündlichen Gelenkergüssen herangezogen werden kann, wurden jeweils 10-20 ml Gelenkspirats von 30 Patienten mit dem klinischen Verdacht einer septischen Arthritis MR-tomographisch untersucht und laborchemisch analysiert. Die Messungen wurden an einem klinischen 1,5-T-MR-Tomographen mit einer gängigen Kniegelenksspule durchgeführt. Es wurde eine Single-Voxel-Spektroskopie (SVS) mit einer Voxelgröße von 15 x 15 x 30 mm durchgeführt. Die Akquisitionszeit betrug ca. 8 min. Als Eichlösung wurde ein 28 mmol/L Ringer-Laktat-Lösung verwandt. Ergänzend wurden auch die T<sub>2</sub>-Zeiten der Gelenkspirate mit einer SE-Sequenz (n = 32 SE) gemessen. Die T<sub>2</sub>-Zeiten korrelieren mit dem Proteingehalt der Gelenkflüssigkeit [107]. Es konnte gezeigt werden, dass in septischen Gelenken ein deutlich höherer Laktatgehalt auch MR-spektroskopisch messbar ist (Abbildung 8) [**Originalarbeit 6**]. Zudem waren die T<sub>2</sub>-Zeiten aufgrund des erhöhten Proteingehalts in der entzündlichen Gelenkflüssigkeit deutlich geringer. Eine erhöhte Laktatkonzentration (> 6 mmol/L) in Kombination mit niedrigen T<sub>2</sub>-Werten (< 550 ms) der Gelenkflüssigkeit ermöglicht es, MR-tomographisch eine septische Arthritis mit einer Sensitivität von 70 % und einer Spezifität von 89 % zu erkennen. Diese Ergebnisse wurden auch laborchemisch verifiziert.



**Abb. 8** Protonen-MR-Spektren einer Ringer-Laktat-Lösung und eines Gelenkspirats (TR/TE 1500/135). Die Laktatresonanz bei 1.33 ppm ist auch bei einer Magnetfeldstärke von 1.5 T gut zu erkennen. Zur besseren Darstellung sind die Betragsspektren invertiert.

## Originalarbeit 6

**E. Wiener**, M. Zanetti, Hodler J, C.W. Pfirrmann.

Lactate and T<sub>2</sub> measurements of synovial aspirates at 1.5 T: differentiation of septic from non-septic arthritis.

*Skeletal Radiology* 2008, 37(8):743-748.

DOI: 10.1007/s00256-008-0505-9

Lizenznummer für Reproduktion: 2563100848704, Springer, 06.12.2010

DOI: 10.1007/s00256-008-0505-9

DOI: 10.1007/s00256-008-0505-9

DOI: 10.1007/s00256-008-0505-9

DOI: 10.1007/s00256-008-0505-9

DOI: 10.1007/s00256-008-0505-9

DOI: 10.1007/s00256-008-0505-9

### 3. Diskussion

Der Verlust an Knorpelmatrix und Störungen der Integrität führen zum Krankheitsbild der Arthrose. Sie ist eine der häufigsten Alterserscheinungen und steht daher im Zentrum vieler wissenschaftlicher Untersuchungen. Die Quantifizierung initialer, potenziell noch reversibler Knorpelschäden ist von großer Bedeutung, um z.B. Krankheitsverläufe und den Erfolg knorpelregenerativer Therapien zu überprüfen [24,57]. Die MR-Tomographie ermöglicht es heutzutage ein ganzes Gelenk mit einer räumlichen Auflösung im Submillimeterbereich in weniger als 10 min ohne Strahlenbelastung darzustellen. Damit können diskrete morphologische Knorpelschäden mit sehr hoher Sensitivität erfasst werden. Mit Hilfe der kontrastmittelverstärkten Knorpelbildgebung (dGEMRIC) und der T<sub>2</sub>-Relaxometrie (T<sub>2</sub>-Mapping) ist es möglich biochemische Veränderungen der Knorpelmatrix zu quantifizieren noch bevor morphologische Schäden sichtbar sind. Mit Hilfe der MRS können Stoffwechsel- und Knorpelabbauprodukte in der Gelenkflüssigkeit quantifiziert werden [25]. Aufgrund der geringen Knorpeldicke von 4-5 mm und dem komplexen zonalen Aufbau ist die Darstellung des Gelenkknorpels eine große Herausforderung für die MR-Bildgebung. Basierend auf Unterschieden in der Zellanordnung, der Kollagenfaserarchitektur und der Makromolekülkonzentration (Kollagen, Proteoglykan) wird der Gelenkknorpel in verschiedene Zonen unterteilt [26] - mit unterschiedlichen morphologischen, biochemischen und biomechanischen Eigenschaften [30,31,108,109]. Diese lassen sich mit unterschiedlichen MR-tomographischen Messtechniken quantifizieren [20,38]. Die T<sub>2</sub>-Zeiten des Knorpelgewebes korrelieren insbesondere mit dem Wassergehalt des Knorpelgewebes, der Kollagenkonzentration und der Orientierung des Kollagenfasergewebes [21]. In frühen Arthrostadien steigt der Wassergehalt der Knorpelmatrix, die Proteoglykankonzentration nimmt ab und mikroskopische Fibrillationen an der Knorpeloberfläche führen zu einer Desintegration der Kollagenstruktur [21]. Aufgrund der limitierten Mobilität der Wassermoleküle in der stark anisotropen Knorpelmatrix sind die T<sub>2</sub>-Werte trotz des hohen Wassergehaltes im Knorpel mit 15-60 ms sehr gering. Es konnte in vielen Untersuchungen übereinstimmend bestätigt werden, dass die räumliche Variation der T<sub>2</sub>-Relaxationszeit im Gelenkknorpel durch die unterschiedliche Zusammensetzung der extrazellulären Matrix bedingt ist [22,36,72,76,110]. Dabei sind die Abweichungen in unterschiedlichen Gelenkkompartimenten nicht so groß wie in den unterschiedlichen Knorpelschichten. Die T<sub>2</sub>-Werte in der radiären Zone betragen 32 ms und in der Übergangszone 67 ms [21,72]. Es konnten zudem auch deutliche Unterschiede der T<sub>2</sub>-Werte in Abhängigkeit von dem Reifegrad des Knorpelgewebes festgestellt werden

[22,36]. Die nur geringe Abhängigkeit von der Magnetfeldstärke - z.B. für patellare Knorpel 39 ms bei 1.5 T und 25 ms bei 4.0 T [111] - erleichtert die Vergleichbarkeit von Untersuchungen an unterschiedlichen Geräten. Während die Variation der  $T_2$ -Werte in vielen Studien ausführlich untersucht wurde, ist die Variation der  $T_1$ -Werte vernachlässigt und in einigen Studien unrichtigerweise auch als konstant angenommen worden [43]. Dies ist widersprüchlich zu der Tatsache, dass die  $T_1$ - und  $T_2$ -Relaxationszeiten von der Makromolekularkonzentration im Gewebe abhängen [77,107]. Es konnte gezeigt werden, dass auch die  $T_1$ -Zeiten signifikant mit der Knorpeltiefe abnehmen, was für die Berechnung der Kontrastmittelkonzentrationen aus  $T_1$ -Messungen zu berücksichtigen ist, um systematische Fehler zu vermeiden [**Originalarbeit 1**]. Eine weitere Technik, um biochemische Veränderungen in der Knorpelmatrix zu erfassen, ist die kontrastmittelverstärkte Knorpelbildung im gleichgewichtsnahen Zustand (dGEMRIC), die 1996 von Bashir [58] eingeführt wurde. Diese beruht auf der Annahme, dass im elektrochemischen Gleichgewicht die Verteilung anionischer MR-Kontrastmittel (wie z.B. Gadopentetate Dimeglumine) umgekehrt proportional zur Konzentration der negativ geladenen Proteoglykane in der Knorpelmatrix ist. Die Akkumulation der Gadopentetate-Dimeglumine-Moleküle im Knorpelgewebe ist somit ein Maß für den Proteoglykanverlust. Die Kontrastmittelkonzentration im Knorpelgewebe kann aus  $T_1$ -Messung vor und nach Kontrastmittelgabe berechnet werden. Aufgrund der Variation der  $T_1$ -Werte (insbesondere über die Knorpeldicke) ist die alleinige  $T_1$ -Messung nach Kontrastmittelgabe (dGEMRIC-Index [39]) nicht ausreichend, um die Kontrastmittelkonzentration im Gewebe richtig zu erfassen. Zudem ist auch die Dauer zwischen Kontrastmittelapplikation (intravenös oder intraartikulär) und der MRT-Untersuchung ein kritischer Parameter. Das Erreichen des elektrochemischen Gleichgewichts kann aufgrund der limitierten Untersuchungszeit in der klinischen Routine nicht realisiert werden. Nach intravenöser Kontrastmittelgabe erfolgt die Einstellung des Gleichgewichts etwas schneller [19], da die intrakartilaginäre Kontrastmitteldiffusion zudem über den subchondralen Knochen erfolgt, während nach intraartikulärer Kontrastmittelgabe die Diffusion der Kontrastmittelmoleküle nur durch die Knorpeloberfläche erfolgt. Die intraartikuläre Kontrastmittelgabe führt allerdings zu einer deutlich besseren Erkennbarkeit von Knorpelläsionen, insbesondere in Gelenken mit dünnem Knorpelbelag, und ist somit der intravenösen Kontrastmittelgabe vorzuziehen [51]. Die intraartikuläre Kontrastmittelgabe ist eine sehr sichere Prozedur [66-69,112] mit einer geringen Komplikationsrate. In einer Studie mit 1085 Patienten konnte lediglich eine temporäre Zunahme von Gelenkschmerzen nach Punktion beobachtet werden, jedoch traten

keine schweren Komplikationen wie z.B. Gelenkinfektionen oder Gelenkeinblutungen auf [113]. Für dicke Knorpel (Patella, ca. 4 mm) wird ca. 8 Stunden nach intraartikulärer Kontrastmittelgabe ein Gleichgewichtszustand erreicht [**Originalarbeit 2**]. Für dünne Knorpel (Glenoid, ca. 1.5 mm) wird ein Gleichgewichtszustand nach etwa 2.5 Stunden erreicht [**Originalarbeit 5**]. Für den klinischen Einsatz hat sich eine Wartezeit von ca. 90 min als ausreichend erwiesen. Vorteilhaft ist zudem, dass die Sensitivität zur Erkennung von frühen Knorpelschäden in der Akkumulationsphase des Kontrastmittels höher ist als in der Gleichgewichtsphase [114]. Jedoch ist die Bestimmung der Proteoglykankonzentration im Knorpel mit Hilfe der kontrastmittelverstärkten Knorpelbildung auch unter idealen Bedingungen nur näherungsweise möglich, da zur Berechnung des Proteoglykangehalts aus der intrakartilaginären Gadopentetate-Dimeglumine-Konzentration auch die Relaxivität des Kontrastmittels im Knorpelgewebe bekannt sein muss [77]. Diese ist allerdings nur in Kochsalzlösung oder Proteinlösungen genau bestimmbar und für die meisten biologischen Gewebe unbekannt. Die Relaxivität des Kontrastmittels wird durch die chemische Umgebung des Gadoliniumkomplexes beeinflusst [77-79]. Die Bindung des Gadoliniumkomplexes an makromolekulare Struktur und die unterschiedliche Verteilung im Gewebe führen zu einer sehr komplexen räumlichen Abhängigkeit, die von der Gewebeart und der Struktur stark beeinflusst wird [115]. Eine Abschätzung von Stanisiz [77] ergab, dass für die meisten biologischen Gewebe mit einem Makromolekulargehalt von 15-30 % (Knorpel 25-30%) die Gadopentetate-Dimeglumine-Relaxivität um 30-70 % höher ist als in Kochsalzlösung. Die Annahme einer konstanten Relaxivität in Kochsalzlösung und biologischem Gewebe führt zu einer systematisch zu hohen Berechnung der Gadopentetate-Dimeglumine-Konzentrationen im Knorpelgewebe. Zudem ist die räumliche Variation der Relaxivität über die Knorpeldicke und Veränderung zwischen gesundem und degeneriertem Gewebe zu berücksichtigen, die mutmaßlich zu deutlichen Schwankungen führt. Weiter zu beachten ist, dass die Relaxivität von Gadoliniumchelate-basierten Kontrastmitteln mit zunehmender Feldstärke sinkt und die Dosierung entsprechend angeglichen werden sollte [116]. MR-Kontrastmittel verkürzen sowohl die  $T_1$ - als auch die  $T_2$ -Relaxationszeiten. Die  $r_2$ -Relaxivität der meisten Kontrastmittel ist in Kochsalzlösung höher als die  $r_1$ -Relaxivität (Gadopentetate Dimeglumine  $r_1 = 4.5 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ,  $r_2 = 5.3 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , 1.5 T, 20° C, Kochsalzlösung [**Originalarbeit 2**]). Es konnte gezeigt werden, dass auch im Knorpelgewebe dieses Verhältnis der Relaxivitäten  $r_2/r_1 \sim 1.2$  ähnlich groß bleibt [**Originalarbeit 3**]. Die Annahme eines vernachlässigbaren Einflusses gängiger MR-Kontrastmittel auf  $T_2$ -Messungen [44,45] führt zu systematisch fehlerhaft zu geringen  $T_2$ -

Werten. In der klinischen Routine sollten daher T<sub>2</sub>-Messungen zur Beurteilung der Knorpelqualität nicht nach intraartikulärer oder intravenöser Kontrastmittelapplikation durchgeführt werden.

Die Annahme, dass die Akkumulation der zweifach negativ geladenen Gadopentetate-Dimeglumine-Moleküle im Knorpelgewebe allein durch die elektrostatische Wechselwirkung mit den negativ geladenen Proteoglykanen beschrieben werden kann, ist eine Vereinfachung, die durch neuere Erkenntnisse angezweifelt werden muss. So konnte gezeigt werden, dass auch nicht-ionische MR-Kontrastmitteln wie z.B. Gadoteridol oder Gadodiamide eine inhomogene Verteilung über die Knorpeldicke aufweisen [**Originalarbeit 2,81**], völlig unabhängig von der elektrostatischen Wechselwirkung. Weiter konnte gezeigt werden, dass im proteoglykanreduzierten und kollagenreduzierten Knorpelgewebe eine signifikante Mehranreicherung von Gadopentetate-Dimeglumine-Molekülen im Vergleich zu gesundem Knorpelgewebe feststellbar ist [**Originalarbeit 4**] und dass in oberflächlichen Knorpelschichten (ca. 1 mm) kein signifikanter Unterschied in der Mehranreicherung von Gadopentetate Dimeglumine zwischen proteoglykanreduziertem und kollagenreduziertem Knorpelgewebe nachweisbar ist [**Originalarbeit 4**]. Der Einfluss des Kollagennetzwerkes auf die Akkumulation niedrigmolekularer MR-Kontrastmittel wurde bisher nicht ausreichend berücksichtigt. Das Kollagenfasergerüst hat eine neutrale Ladungsdichte und der Abstand der Kollagenfasern ist mit 60 nm in oberflächlichen Knorpelschichten und 200 nm in tieferen Knorpelschichten [62,117] deutlich größer als die Größe der Gadopentetate-Dimeglumine-Moleküle mit nur ca. 1 nm [118]. Allerdings ist die Dichte der Kollagenfasern insbesondere in der oberflächlichen Knorpelschicht (Lamina splendens) ausreichend hoch, um auch die Diffusion von niedermolekularen Substanzen in das Knorpelgewebe zu behindern [8,119,120]. Die experimentelle Überprüfung erfolgte an bovinen Patellen und Leichenschultern. Der Vorteil des bovinen Knorpels besteht darin, dass er zumeist von Jungtieren ohne Knorpelschädigungen stammt. Die humanen Präparate sind dagegen überwiegend von älteren Patienten, bei denen bereits ausgeprägte Knorpelschädigungen vorliegen. Eine histologische Evaluierung des Knorpelzustandes ist daher meist unerlässlich. Die Untersuchung von humanen Knorpelzylindern, die aus gesunden Knorpelarealen gewonnen werden, haben den Nachteil, dass es aus den zusätzlichen Schnittflächen zu einer vermehrten passiven Diffusion von Proteoglykanen aus der Knorpelmatrix kommt [121] und der Eintritt des Kontrastmittels nicht nur durch die Knorpeloberfläche, sondern zudem auch durch die zusätzlichen Schnittflächen erfolgt. Dies führt zu einer deutlich schnelleren Kontrastmittelakkumulation insbesondere in tiefen

Knorpelschichten und somit nicht mehr mit den Gegebenheiten einer direkten MR-Arthrographie vergleichbar. Schwierig ist es, experimentelle Situationen zu erzeugen, in denen verschiedene definierte Arthrosestadien simulieren werden. So können Arthrosestadien experimentell im Tiermodell durch Durchtrennen des Kreuzbandes oder durch Resektion des Meniskus herbeigeführt werden. Diese Verfahren sind jedoch sehr zeitintensiv und erzeugen unterschiedlichste Knorpelschäden. In vielen Experimenten wurden daher auch chemische Substanzen intraartikulär verabreicht, die zur Auflösung der Knorpelmatrix führen und somit eine Arthrose induzieren. Dafür werden häufig die proteolytischen Enzyme Papain, Kollagenase und Trypsin verwendet [84,86-90]. Damit ist es auch möglich, weitgehend selektiv einzelne Komponenten wie Kollagen oder Proteoglykane aus der Knorpelmatrix herauszulösen [87,90] und den proteoglykan- oder kollagenreduzierten Gelenkknorpel zu untersuchen. In vielen Studien konnte eine Korrelation zwischen dem Verlust an Proteoglykanen und der intrakartilaginären Akkumulation von Gadopentetate Dimeglumine nachgewiesen werden [59-61,85,122,123]. Allerdings konnte in neueren Studien auch gezeigt werden [**Originalarbeit 4**], dass die Gadopentetate-Dimeglumine-Akkumulation kein selektiver Biomarker für einen Proteoglykanverlust ist. Auch ein Kollagenverlust führt durch eine erhöhte Gewebeporosität zu einer vermehrten intrakartilaginären Anreicherung von Gadopentetate Dimeglumine. Mit Hilfe der T<sub>2</sub>-Relaxometrie und der kontrastmittelverstärkten Knorpelbildgebung ist es möglich, sehr frühe biochemische Veränderungen in der Knorpelmatrix zu erfassen, noch bevor bildmorphologische Substanzdefekte vorhanden sind. Somit eignen sich diese Verfahren, um knorpelregenerative Therapien zu überprüfen. Bei Gelenken mit dünnem Knorpelbelag hat sich die intraartikuläre Kontrastmittelapplikation als vorteilhaft erwiesen. Neben der bildlichen Darstellung ermöglicht es die Magnetresonanzspektroskopie auch Knorpelabbauprodukte und Stoffwechselprodukte wie z.B. Laktat in der Gelenkflüssigkeit zu quantifizieren. Allerdings ist bei diesem Verfahren eine Mindestmenge an Gelenkflüssigkeit notwendig, um ein ca. 1 cm<sup>3</sup> großes Messvolumen genau in den Gelenkerguss platzieren zu können. Mit höherer Feldstärke werden die benötigten Messvolumina zunehmend kleiner und die Qualität der Spektren zunehmend besser.

Limitationen in den experimentellen Untersuchungen der vorliegenden Arbeit sind hauptsächlich durch die zugrunde liegenden vereinfachten physikalischen und elektrochemischen Annahmen über Transportprozesse geladener Moleküle im Knorpelgewebe bedingt. So ist ein linearer Zusammenhang zwischen der festen Ladungsdichte des Knorpelgewebes (Proteoglykankonzentration) und der

intrakartilaginären Konzentration an Gadopentetate Dimeglumine Molekülen nur im Idealfall (Donnan-Gleichgewicht) gegeben. Des Weiteren sind die Relaxivitäten ( $r_1$ ,  $r_2$ ) von MR-Kontrastmitteln in biologischen Geweben nicht bekannt und die meisten Angaben beruhen auf Schätzungen. Die Berechnung der Kontrastmittelkonzentrationen aus den gemessenen Relaxationsraten ( $\Delta R_1$ ,  $\Delta R_2$ ) sind somit nur näherungsweise richtig. Absolute Konzentrationsangaben über die makromolekulare Zusammensetzung der Knorpelmatrix, die mittels quantitativer MRT-Verfahren bestimmt werden, sind demnach mit Vorsicht zu interpretieren.

#### 4. Zusammenfassung

Arthrose ist eine der häufigsten Alterserscheinungen und von großer sozialmedizinischer Bedeutung. Insbesondere die quantitativen MR-tomographischen Verfahren  $T_2$ -Mapping, kontrastmittelverstärkte Knorpelbildgebung (dGEMRIC) und Magnetresonanzspektroskopie (MRS) haben einen zentralen Stellenwert in der Beurteilung der Knorpelqualität und der Erfolgsbeurteilung von knorpelregenerativen Therapien. In vielen experimentellen Studien wurde das Potenzial dieser Verfahren bereits demonstriert. Für den breiten klinischen Einsatz werden jedoch häufig vereinfachte Annahmen gemacht - die  $T_1$  Relaxationszeit des nativen Gelenkknorpels ist konstant, die Relaxationparameter  $\Delta R_{1,Gd}$  und  $T_{1,Gd}$  von hyalinem Knorpel nach Injektion von Gadopentetate Dimeglumine sind äquivalent zu verwenden, der Einfluss von MR-Kontrastmitteln auf die  $T_2$  Relaxationszeit des Gelenkknorpel ist vernachlässigbar - die zu systematischen Fehlern führen. In einer Studie an 25 Probanden konnten wir zeigen, dass die  $T_1$ -Werte von gesundem Kniegelenksknorpel nicht als konstant angenommen werden dürfen. Es konnte eine signifikante Zunahme der  $T_1$ -Zeiten bei 1.5 T von oberflächlichen (900 - 1100 ms) zu tiefen Knorpelschichten (400 - 500 ms) und zwischen dem medialen (700 - 702 ms) und lateralen (594 - 630 ms) femoro-tibialen Kompartiment nachgewiesen werden. In zwei weiteren experimentellen Studien mit bovinen Patellen ( $n = 12$ ) und humanen Leichenschultern ( $n = 10$ ) konnten wir zeigen, dass für eine Quantifizierung des Proteoglykangehalts mit der kontrastmittelverstärkten Knorpelbildgebung sowohl die  $T_1$ -Zeiten vor und nach Kontrastmittelgabe tiefenabhängig gemessen werden sollten um systematische Fehler zu vermeiden. Weiter konnte an den Präparaten anhand dynamischer Messung über elf Stunden nachgewiesen werden, dass ein gleichgewichtsnaher Zustand nach intraartikulärer Kontrastmittelgabe abhängig von der Knorpeldicke und dem verwendeten MR-Kontrastmittel nach ca. 2-8 Stunden erreicht wird. Diese Wartezeit ist in der klinischen Routine jedoch nicht realisierbar und die Messungen müssen zu einem früheren Zeitpunkt, in der Akkumulationsphase des Kontrastmittels, durchgeführt werden. Dies führt zu einer Überschätzung des Proteoglykangehalts und zu einem nicht vernachlässigbaren systematischen Fehler. Aufgrund der Unkenntnis der Relaxivitäten ( $r_1$ ,  $r_2$ ) von gängigen MR-Kontrastmitteln im gesunden und erkrankten Knorpelgewebe ist eine exakte MR-tomographische Quantifizierung der intrakartilaginären Kontrastmittelkonzentration und somit des Proteoglykangehalts nicht möglich. Mit Hilfe einer speziellen MR Sequenz, die es ermöglicht, die  $T_1$ - und  $T_2$ -Relaxationszeiten simultan zu bestimmen (sog. Turbo-Mix-Sequenz) konnten wir nachweisen, dass die  $T_2$ -Messung des Knorpels nicht nach der Kontrastmittelapplikation durchgeführt werden sollte, da die  $r_2$ -

Relaxivität gängiger Gadolinium-basierter MR-Kontrastmittel im Gelenkknorpel ähnlich groß ist wie die  $r_1$ -Relaxivität ( $r_2/r_1 \sim 1.2$ ) und somit die  $T_2$ -Werte zu niedrig bestimmt werden. Durch den gezielten enzymatischen Abbau der Knorpelmatrix von gesundem bovinen patellaren Gelenkknorpel ( $n = 9$ ) und anhand der Verteilung ionischer und nicht-ionischer MR-Kontrastmittel in den unterschiedlichen Knorpelschichten, konnte gezeigt werden, dass die intrakartilaginäre Akkumulation von Gadopentetate Dimeglumine Molekülen nicht nur vom Proteoglykangehalt, sondern auch von der Integrität des Kollagenfasergerüsts abhängt. In oberflächlichen Knorpelschichten (1 mm Tiefe) bestehen elf Stunden nach Kontrastmittelgabe zwischen den MR-Relaxationsparametern von proteoglykanreduziertem ( $\Delta R_1 = 16,6 \pm 1,2 \text{ s}^{-1}$ ,  $\Delta R_2 = 15,9 \pm 1,0 \text{ s}^{-1}$ ) und kollagenreduziertem ( $\Delta R_1 = 15,3 \pm 0,9 \text{ s}^{-1}$ ,  $\Delta R_2 = 15,5 \pm 0,9 \text{ s}^{-1}$ ) hyalinen Knorpelgewebe keine signifikanten Unterschiede. Der dGEMRIC Index ( $T_1$  nach Gadopentetate Dimeglumine Injektion) ist somit kein spezifischer Biomarker für den Proteoglykanverlust. Aufgrund des zonalen Aufbaus des hyalinen Gelenkknorpels mit verschiedenen Makromolekülkonzentrationen und Kollagenorientierungen in den unterschiedlichen Knorpelschichten ist eine tiefenabhängige Quantifizierung der Relaxationsparameter (sog. Profilauswertung) für eine genaue Analyse initialer Knorpelschäden unerlässlich. Hierfür wurde eigens ein Auswerteprogramm entwickelt. Ein weiteres quantitatives MRT-Verfahren ist die Magnetresonanzspektroskopie mit der sich Knorpelabbauprodukte und Stoffwechselprodukte in der Gelenkflüssigkeit nachweisen lassen. So konnten wir durch spektroskopische Messungen von Gelenkspiraten ( $n = 30$ ) bei 1.5 T entzündliche Gelenkveränderungen anhand eines erhöhten Laktatgehalts nachweisen. Dank neuer Spulen und höherer Magnetfeldstärken können diese quantitativen MRT-Verfahren nun auch zunehmend in der klinischen Routine zur Beurteilung der Knorpelqualität eingesetzt werden.

## 5. Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind

- [1] **Wiener E**, Pfirrmann CW, Hodler J. Spatial variation in T1 of healthy human articular cartilage of the knee joint. *Br J Radiol.* 2010;83:476-485
- [2] **Wiener E**, Woertler K, Weirich G, Rummeny EJ, Settles M. Contrast enhanced cartilage imaging: Comparison of ionic and non-ionic contrast agents. *Eur J Radiol.* 2007;63:110-119
- [3] **Wiener E**, Settles M, Diederichs G. T2 relaxation time of hyaline cartilage in presence of different gadolinium-based contrast agents. *Contrast Media Mol Imaging.* 2010;5:99-104
- [4] **Wiener E**, Settles M, Weirich G, Schmidt C, Diederichs G. The Influence of Collagen Network Integrity on the Accumulation of Gadolinium-Based MR Contrast Agents in Articular Cartilage. *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren.* 2010 (in press)
- [5] **Wiener E**, Hodler J, Pfirrmann CW. Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) of cadaveric shoulders: comparison of contrast dynamics in hyaline and fibrous cartilage after intraarticular gadolinium injection. *Acta Radiol.* 2009;50:86-92
- [6] **Wiener E**, Zanetti M, Hodler J, Pfirrmann CW. Lactate and T2 measurements of synovial aspirates at 1.5 T: differentiation of septic from non-septic arthritis. *Skeletal Radiol.* 2008;37:743-748

## 6. Literatur

- [7] Grushko G, Schneiderman R, Maroudas A. Some biochemical and biophysical parameters for the study of the pathogenesis of osteoarthritis: a comparison between the processes of ageing and degeneration in human hip cartilage. *Connect Tissue Res.* 1989;19:149-176
- [8] Alford JW, Cole BJ. Cartilage restoration, part 1: basic science, historical perspective, patient evaluation, and treatment options. *Am J Sports Med.* 2005;33:295-306
- [9] Waldschmidt JG, Rilling RJ, Kajdacsy-Balla AA, Boynton MD, Erickson SJ. In vitro and in vivo MR imaging of hyaline cartilage: zonal anatomy, imaging pitfalls, and pathologic conditions. *Radiographics.* 1997;17:1387-1402
- [10] Mlynarik V, Trattnig S, Huber M, Zembsch A, Imhof H. The role of relaxation times in monitoring proteoglycan depletion in articular cartilage. *J Magn Reson Imaging.* 1999;10:497-502
- [11] Calvo E, Palacios I, Delgado E, Ruiz-Cabello J, Hernandez P, Sanchez-Pernaute O, Egado J, Herrero-Beaumont G. High-resolution MRI detects cartilage swelling at the early stages of experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2001;9:463-472
- [12] Burstein D, Gray M. New MRI techniques for imaging cartilage. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A Suppl 2:70-77
- [13] Dunn TC, Lu Y, Jin H, Ries MD, Majumdar S. T2 relaxation time of cartilage at MR imaging: comparison with severity of knee osteoarthritis. *Radiology.* 2004;232:592-598
- [14] Wagner M, Werner A, Grunder W. Visualization of collagenase-induced cartilage degradation using NMR microscopy. *Invest Radiol.* 1999;34:607-614
- [15] Goodwin DW, Zhu H, Dunn JF. In vitro MR imaging of hyaline cartilage: correlation with scanning electron microscopy. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174:405-409
- [16] Gold GE, Han E, Stainsby J, Wright G, Brittain J, Beaulieu C. Musculoskeletal MRI at 3.0 T: relaxation times and image contrast. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:343-351
- [17] Xia Y, Zheng S, Bidthanapally A. Depth-dependent profiles of glycosaminoglycans in articular cartilage by microMRI and histochemistry. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28:151-157

- [18] Welsch GH, Mamisch TC, Hughes T, Zilkens C, Quirbach S, Scheffler K, Kraff O, Schweitzer ME, Szomolanyi P, Trattnig S. In vivo biochemical 7.0 Tesla magnetic resonance: preliminary results of dGEMRIC, zonal T2, and T2\* mapping of articular cartilage. *Invest Radiol.* 2008;43:619-626
- [19] Bashir A, Gray ML, Boutin RD, Burstein D. Glycosaminoglycan in articular cartilage: in vivo assessment with delayed Gd(DTPA)(2-)-enhanced MR imaging. *Radiology.* 1997;205:551-558
- [20] Burstein D, Bashir A, Gray ML. MRI techniques in early stages of cartilage disease. *Invest Radiol.* 2000;35:622-638
- [21] Mosher TJ, Dardzinski BJ. Cartilage MRI T2 relaxation time mapping: overview and applications. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2004;8:355-368
- [22] Nieminen MT, Rieppo J, Toyras J, Hakumaki JM, Silvennoinen J, Hyttinen MM, Helminen HJ, Jurvelin JS. T2 relaxation reveals spatial collagen architecture in articular cartilage: a comparative quantitative MRI and polarized light microscopic study. *Magn Reson Med.* 2001;46:487-493
- [23] Brandt KD, Smith GN, Jr., Simon LS. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? *Arthritis Rheum.* 2000;43:1192-1203
- [24] Bauer J, Salzmann G, Landwehr S, Paul J, Imhoff A, Schöttle P, Wörtler K, Rummeny E. Quantifizierung von T2-Zeit und Morphologie verschiedener Knorpeltransplantate - Osteochondrale Autografts versus Matrix assistierte Knorpelzelltransplantation. *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren.* 2009;181:10-15
- [25] Schiller J, Naji L, Huster D, Kaufmann J, Arnold K. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C HR-MAS NMR investigations on native and enzymatically digested bovine nasal cartilage. *Magma.* 2001;13:19-27
- [26] Benninghoff A. Über den funktionellen Bau des Knorpels. *Anat Anz.* 1922;55:250-267
- [27] Fragonas E, Mlynarik V, Jellus V, Micali F, Piras A, Toffanin R, Rizzo R, Vittur F. Correlation between biochemical composition and magnetic resonance appearance of articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6:24-32
- [28] Foster JE, Maciewicz RA, Taberner J, Dieppe PA, Freemont AJ, Keen MC, Watt I, Waterton JC. Structural periodicity in human articular cartilage: comparison

- between magnetic resonance imaging and histological findings. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7:480-485
- [29] Stockwell RA. Cartilage failure in osteoarthritis: relevance of normal structure and function. A review. *Clinical Anatomy*. 1991;4:161-191
- [30] Maroudas A. Physicochemical properties of cartilage in the light of ion exchange theory. *Biophys J*. 1968;8:575-595
- [31] Maroudas A, Bullough P. Permeability of articular cartilage. *Nature*. 1968;219:1260-1261
- [32] Maroudas A, Bullough P, Swanson SA, Freeman MA. The permeability of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Br*. 1968;50:166-177
- [33] Torzilli PA, Adams TC, Mis RJ. Transient solute diffusion in articular cartilage. *J Biomech*. 1987;20:203-214
- [34] Bruns J, Steinhagen J. Lesions of articular cartilage and osteoarthrosis - Biological background. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 2000;51
- [35] Mort JS, Billington CJ. Articular cartilage and changes in arthritis: matrix degradation. *Arthritis Res*. 2001;3:337-341
- [36] Hannila I, Raina SS, Tervonen O, Ojala R, Nieminen MT. Topographical variation of T2 relaxation time in the young adult knee cartilage at 1.5 T. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17:1570-1575
- [37] Maier CF, Tan SG, Hariharan H, Potter GH. T2 quantification of Articular Cartilage at 1.5 T. *J Magn Reson Imaging*. 2003;17:358-364
- [38] Gray ML, Burstein D, Kim YJ, Maroudas A. Magnetic resonance imaging of cartilage glycosaminoglycan: Basic principles, imaging technique, and clinical applications. *J Orthop Res*. 2007
- [39] Kim YJ, Jaramillo D, Millis MB, Gray ML, Burstein D. Assessment of early osteoarthritis in hip dysplasia with delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A:1987-1992
- [40] Bittersohl B, Hosalkar HS, Werlen S, Trattinig S, Siebenrock KA, Mamisch TC. Intravenous versus intra-articular delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in the hip joint: a comparative analysis. *Invest Radiol*. 2010;45:538-542
- [41] Miese FR, Ostendorf B, Wittsack HJ, Reichelt DC, Mamisch TC, Zilkens C, Lanzman RS, Schneider M, Scherer A. Metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis: delayed gadolinium-enhanced MR imaging of cartilage--a feasibility study. *Radiology*. 2010;257:441-447

- [42] Bashir A, Gray ML, Hartke J, Burstein D. Nondestructive imaging of human cartilage glycosaminoglycan concentration by MRI. *Magn Reson Med.* 1999;41:857-865
- [43] Gillis A, Gray M, Burstein D. Relaxivity and diffusion of gadolinium agents in cartilage. *Magn Reson Med.* 2002;48:1068-1071
- [44] Nieminen MT, Menezes NM, Williams A, Burstein D. T2 of articular cartilage in the presence of Gd-DTPA2. *Magn Reson Med.* 2004;51:1147-1152
- [45] Van Breuseghem I, Palmieri F, Peeters RR, Maes F, Bosmans HT, Marchal GJ. Combined T1-T2 mapping of human femoro-tibial cartilage with turbo-mixed imaging at 1.5T. *J Magn Reson Imaging.* 2005;22:368-372
- [46] Kurkijarvi JE, Nissi MJ, Rieppo J, Toyras J, Kiviranta I, Nieminen MT, Jurvelin JS. The zonal architecture of human articular cartilage described by T2 relaxation time in the presence of Gd-DTPA2. *Magn Reson Imaging.* 2008;26:602-607
- [47] Tiderius CJ, Olsson LE, de Verdier H, Leander P, Ekberg O, Dahlberg L. (Gd-DTPA2)-enhanced MRI of femoral knee cartilage: a dose-response study in healthy volunteers. *Magn Reson Med.* 2001;46:1067-1071
- [48] Burstein D, Velyvis J, Scott KT, Stock KW, Kim YJ, Jaramillo D, Boutin RD, Gray ML. Protocol issues for delayed Gd(DTPA)(2-)-enhanced MRI (dGEMRIC) for clinical evaluation of articular cartilage. *Magn Reson Med.* 2001;45:36-41
- [49] Helgason JW, Chandnani VP, Yu JS. MR arthrography: a review of current technique and applications. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168:1473-1480
- [50] Shang Y, Zheng ZZ, Li X. Direct MR arthrography of the shoulder at 3 tesla: Optimization of gadolinium concentration. *J Magn Reson Imaging.* 2009;30:229-235
- [51] Boesen M, Jensen KE, Qvistgaard E, Danneskiold-Samsøe B, Thomsen C, Ostergaard M, Bliddal H. Delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (dGEMRIC) of hip joint cartilage: better cartilage delineation after intra-articular than intravenous gadolinium injection. *Acta Radiol.* 2006;47:391-396
- [52] In den Kleeff JJE, Cuppen JJM. RLSQ: T1, T2 and Rho Calculations, Combining Ratios and Least Squares. *Magn Reson Med.* 1987;5:513-524
- [53] Kimelman T, Vu A, Storey P, McKenzie C, Burstein D, Prasad P. Three-dimensional T1 mapping for dGEMRIC at 3.0 T using the Look Locker method. *Invest Radiol.* 2006;41:198-203

- [54] Wang L, Schweitzer ME, Padua A, Regatte RR. Rapid 3D-T(1) mapping of cartilage with variable flip angle and parallel imaging at 3.0T. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27:154-161
- [55] Wang HZ, Riederer SJ, Lee JN. Optimizing the precision in T1 relaxation estimation using limited flip angles. *Magn Reson Med*. 1987;5:399-416
- [56] Cheng HL, Wright GA. Rapid high-resolution T(1) mapping by variable flip angles: accurate and precise measurements in the presence of radiofrequency field inhomogeneity. *Magn Reson Med*. 2006;55:566-574
- [57] Trattnig S, Marlovits S, Gebetsroither S, Szomolanyi P, Welsch GH, Salomonowitz E, Watanabe A, Deimling M, Mamisch TC. Three-dimensional delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) for in vivo evaluation of reparative cartilage after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation at 3.0T: Preliminary results. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26:974-982
- [58] Bashir A, Gray ML, Burstein D. Gd-DTPA2- as a measure of cartilage degradation. *Magn Reson Med*. 1996;36:665-673
- [59] Trattnig S, Mlynarik V, Breitenseher M, Huber M, Zemsch A, Rand T, Imhof H. MRI visualization of proteoglycan depletion in articular cartilage via intravenous administration of Gd-DTPA. *Magn Reson Imaging*. 1999;17:577-583
- [60] Nieminen MT, Rieppo J, Silvennoinen J, Toyras J, Hakumaki JM, Hyttinen MM, Helminen HJ, Jurvelin JS. Spatial assessment of articular cartilage proteoglycans with Gd-DTPA-enhanced T1 imaging. *Magn Reson Med*. 2002;48:640-648
- [61] Nieminen MT, Toyras J, Laasanen MS, Silvennoinen J, Helminen HJ, Jurvelin JS. Prediction of biomechanical properties of articular cartilage with quantitative magnetic resonance imaging. *J Biomech*. 2004;37:321-328
- [62] Maroudas A. Biophysical chemistry of cartilaginous tissues with special reference to solute and fluid transport. *Biorheology*. 1975;12:233-248
- [63] Torzilli PA, Mow VC. On the fundamental fluid transport mechanisms through normal and pathological articular cartilage during function--I. The formulation. *J Biomech*. 1976;9:541-552
- [64] Torzilli PA, Grigienė R, Huang C, Friedman SM, Doty SB, Boskey AL, Lust G. Characterization of cartilage metabolic response to static and dynamic stress using a mechanical explant test system. *J Biomech*. 1997;30:1-9

- [65] Hajek PC, Sartoris DJ, Neumann CH, Resnick D. Potential contrast agents for MR arthrography: in vitro evaluation and practical observations. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149:97-104
- [66] Steinbach LS, Palmer WE, Schweitzer ME. Special focus session. MR arthrography. *Radiographics.* 2002;22:1223-1246
- [67] Schulte-Altendorneburg G, Gebhard M, Wohlgemuth WA, Fischer W, Zentner J, Wegener R, Balzer T, Bohndorf K. MR arthrography: pharmacology, efficacy and safety in clinical trials. *Skeletal Radiol.* 2003;32:1-12
- [68] Elentuck D, Palmer WE. Direct magnetic resonance arthrography. *Eur Radiol.* 2004;14:1956-1967
- [69] Sahin G, Demirtas M. An overview of MR arthrography with emphasis on the current technique and applicational hints and tips. *Eur J Radiol.* 2006
- [70] Edelstein WA, Bottomley PA, Hart HR, Smith LS. Signal, noise, and contrast in nuclear magnetic resonance (NMR) imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 1983;7:391-401
- [71] Poon CS, Henkelman RM. Practical T2 quantitation for clinical applications. *J Magn Reson Imaging.* 1992;2:541-553
- [72] Dardzinski BJ, Mosher TJ, Li S, Van Slyke MA, Smith MB. Spatial variation of T2 in human articular cartilage. *Radiology.* 1997;205:546-550
- [73] Smith HE, Mosher TJ, Dardzinski BJ, Collins BG, Collins CM, Yang QX, Schmithorst VJ, Smith MB. Spatioal Variation in Cartilage T2 of the Knee. *J Magn Reson Imaging.* 2001;14:50-55
- [74] Goodwin DW, Dunn JF. MR imaging and T2 mapping of femoral cartilage. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178:1568-1569; author reply 1569-1570
- [75] Watanabe A, Boesch C, Siebenrock K, Obata T, Anderson SE. T2 mapping of hip articular cartilage in healthy volunteers at 3T: a study of topographic variation. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26:165-171
- [76] Glaser C, Horng A, Mendlik T, Weckbach S, Hoffmann RT, Wagner S, Raya JG, Horger W, Reiser M. T2 relaxation time in patellar cartilage--global and regional reproducibility at 1.5 tesla and 3 tesla. *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren.* 2007;179:146-152
- [77] Stanisz GJ, Henkelman RM. Gd-DTPA relaxivity depends on macromolecular content. *Magn Reson Med.* 2000;44:665-667

- [78] Pintaske J, Martirosian P, Graf H, Erb G, Lodemann KP, Claussen CD, Schick F. Relaxivity of Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist), Gadobutrol (Gadovist), and Gadobenate Dimeglumine (MultiHance) in human blood plasma at 0.2, 1.5, and 3 Tesla. *Invest Radiol.* 2006;41:213-221
- [79] Giesel FL, von Tengg-Kobligk H, Wilkinson ID, Siegler P, von der Lieth CW, Frank M, Lodemann KP, Essig M. Influence of human serum albumin on longitudinal and transverse relaxation rates ( $r_1$  and  $r_2$ ) of magnetic resonance contrast agents. *Invest Radiol.* 2006;41:222-228
- [80] Tiderius CJ, Olsson LE, Leander P, Ekberg O, Dahlberg L. Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) in early knee osteoarthritis. *Magn Reson Med.* 2003;49:488-492
- [81] Silvast TS, Kokkonen HT, Jurvelin JS, Quinn TM, Nieminen MT, Toyras J. Diffusion and near-equilibrium distribution of MRI and CT contrast agents in articular cartilage. *Phys Med Biol.* 2009;54:6823-6836
- [82] Krishnan N, Shetty SK, Williams A, Mikulis B, McKenzie C, Burstein D. Delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the meniscus: an index of meniscal tissue degeneration? *Arthritis Rheum.* 2007;56:1507-1511
- [83] McNicol D, Roughley PJ. Extraction and characterization of proteoglycan from human meniscus. *Biochem J.* 1980;185:705-713
- [84] O'Connor P, Brereton JD, Gardner DL. Hyaline articular cartilage dissected by papain: light and scanning electron microscopy and micromechanical studies. *Ann Rheum Dis.* 1984;43:320-326
- [85] Paul PK, O'Byrne E, Blancuzzi V, Wilson D, Gunson D, Douglas FL, Wang JZ, Mezrich RS. Magnetic resonance imaging reflects cartilage proteoglycan degradation in the rabbit knee. *Skeletal Radiol.* 1991;20:31-36
- [86] Kikuchi T, Sakuta T, Yamaguchi T. Intra-articular injection of collagenase induces experimental osteoarthritis in mature rabbits. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6:177-186
- [87] Laurent D, Wasvary J, Rudin M, O'Byrne E, Pellas T. In vivo assessment of macromolecular content in articular cartilage of the goat knee. *Magn Reson Med.* 2003;49:1037-1046
- [88] Kempson GE, Tuke MA, Dingle JT, Barrett AJ, Horsfield PH. The effects of proteolytic enzymes on the mechanical properties of adult human articular cartilage. *Biochim Biophys Acta.* 1976;428:741-760

- [89] Nieminen MT, Toyras J, Rieppo J, Hakumaki JM, Silvennoinen J, Helminen HJ, Jurvelin JS. Quantitative MR microscopy of enzymatically degraded articular cartilage. *Magn Reson Med*. 2000;43:676-681
- [90] Rieppo J, Toyras J, Nieminen MT, Kovanen V, Hyttinen MM, Korhonen RK, Jurvelin JS, Helminen HJ. Structure-function relationships in enzymatically modified articular cartilage. *Cells Tissues Organs*. 2003;175:121-132
- [91] Hollander AP, Pidoux I, Reiner A, Rorabeck C, Bourne R, Poole AR. Damage to type II collagen in aging and osteoarthritis starts at the articular surface, originates around chondrocytes, and extends into the cartilage with progressive degeneration. *J Clin Invest*. 1995;96:2859-2869
- [92] Gelse K, von der Mark K, Aigner T, Park J, Schneider H. Articular cartilage repair by gene therapy using growth factor-producing mesenchymal cells. *Arthritis Rheum*. 2003;48:430-441
- [93] Schmid MR, Notzli HP, Zanetti M, Wyss TF, Hodler J. Cartilage lesions in the hip: diagnostic effectiveness of MR arthrography. *Radiology*. 2003;226:382-386
- [94] Kassarian A, Yoon LS, Belzile E, Connolly SA, Millis MB, Palmer WE. Triad of MR arthrographic findings in patients with cam-type femoroacetabular impingement. *Radiology*. 2005;236:588-592
- [95] Andreisek G, Duc SR, Froehlich JM, Hodler J, Weishaupt D. MR arthrography of the shoulder, hip, and wrist: evaluation of contrast dynamics and image quality with increasing injection-to-imaging time. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:1081-1088
- [96] Kwack KS, Cho JH, Kim MS, Yoon CS, Yoon YS, Choi JW, Kwon JW, Min BH, Sun JS, Kim SY. Comparison Study of Intraarticular and Intravenous Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage in a Canine Model. *Acta Radiol*. 2007;1-10
- [97] Weston VC, Jones AC, Bradbury N, Fawthrop F, Doherty M. Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK Health District 1982-1991. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:214-219
- [98] Gupta MN, Sturrock RD, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:24-30
- [99] Hopkins KL, Li KC, Bergman G. Gadolinium-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging of musculoskeletal infectious processes. *Skeletal Radiol*. 1995;24:325-330
- [100] Graif M, Schweitzer ME, Deely D, Matteucci T. The septic versus nonseptic inflamed joint: MRI characteristics. *Skeletal Radiol*. 1999;28:616-620

- [101] Bancroft LW. MR imaging of infectious processes of the knee. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2007;15:1-11
- [102] Remy C, Grand S, Lai ES, Belle V, Hoffmann D, Berger F, Esteve F, Ziegler A, Le Bas JF, Benabid AL, et al. 1H MRS of human brain abscesses in vivo and in vitro. *Magn Reson Med.* 1995;34:508-514
- [103] Kelley DA, Wald LL, Star-Lack JM. Lactate detection at 3T: compensating J coupling effects with BASING. *J Magn Reson Imaging.* 1999;9:732-737
- [104] Krouwer HG, Kim TA, Rand SD, Prost RW, Haughton VM, Ho KC, Jaradeh SS, Meyer GA, Blindauer KA, Cusick JF, Morris GL, Walsh PR. Single-voxel proton MR spectroscopy of nonneoplastic brain lesions suggestive of a neoplasm. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19:1695-1703
- [105] Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, Stubbs M, Saunders DE, Murphy M, Wilkins P, Opstad KS, Doyle VL, McLean MA, Bell BA, Griffiths JR. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med.* 2003;49:223-232
- [106] Riordan T, Doyle D, Tabaqchali S. Synovial fluid lactic acid measurement in the diagnosis and management of septic arthritis. *J Clin Pathol.* 1982;35:390-394
- [107] Brown JJ, vanSonnenberg E, Gerber KH, Strich G, Wittich GR, Slutsky RA. Magnetic resonance relaxation times of percutaneously obtained normal and abnormal body fluids. *Radiology.* 1985;154:727-731
- [108] Torzilli PA, Mow VC. On the fundamental fluid transport mechanisms through normal and pathological articular cartilage during function - II. The analysis, solution and conclusions. *J Biomech.* 1976;9:587-606
- [109] Maroudas A, Bayliss MT, Venn MF. Further studies on the composition of human femoral head cartilage. *Ann Rheum Dis.* 1980;39:514-523
- [110] Mosher TJ, Dardzinski BJ, Smith MB. Human articular cartilage: influence of aging and early symptomatic degeneration on the spatial variation of T2-preliminary findings at 3 T. *Radiology.* 2000;214:259-266
- [111] Duewell SH, Ceckler TL, Ong K, Wen H, Jaffer FA, Chesnick SA, Balaban RS. Musculoskeletal MR imaging at 4 T and at 1.5 T: comparison of relaxation times and image contrast. *Radiology.* 1995;196:551-555
- [112] Fischer W, Bohndorf K, Kreitner KF, Schmitt R, Wortler K, Zentner J. Indications for CT and MR arthrography-recommendations of the Musculoskeletal Workgroup

- of the DRG. Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. 2009;181:441-446
- [113] Saupe N, Zanetti M, Pfirrmann CW, Wels T, Schwenke C, Hodler J. Pain and other side effects after MR arthrography: prospective evaluation in 1085 patients. *Radiology*. 2009;250:830-838
- [114] Tiderius CJ, Jessel R, Kim YJ, Burstein D. Hip dGEMRIC in asymptomatic volunteers and patients with early osteoarthritis: the influence of timing after contrast injection. *Magn Reson Med*. 2007;57:803-805
- [115] Koenig SH, Baglin C, Brown RD, 3rd, Brewer CF. Magnetic field dependence of solvent proton relaxation induced by Gd<sup>3+</sup> and Mn<sup>2+</sup> complexes. *Magn Reson Med*. 1984;1:496-501
- [116] Bernstein MA, Huston J, 3rd, Lin C, Gibbs GF, Felmlee JP. High-resolution intracranial and cervical MRA at 3.0T: technical considerations and initial experience. *Magn Reson Med*. 2001;46:955-962
- [117] Comper WD. Physicochemical aspects of cartilage extracellular matrix. In: *Cartilage: Molecular Aspects*; Boston: CRC; 1991:pp. 59-96
- [118] Knopp MV, Balzer T, Esser M, Kashanian FK, Paul P, Niendorf HP. Assessment of utilization and pharmacovigilance based on spontaneous adverse event reporting of gadopentetate dimeglumine as a magnetic resonance contrast agent after 45 million administrations and 15 years of clinical use. *Invest Radiol*. 2006;41:491-499
- [119] Bullough PG, Yawitz PS, Tafra L, Boskey AL. Topographical variations in the morphology and biochemistry of adult canine tibial plateau articular cartilage. *J Orthop Res*. 1985;3:1-16
- [120] Langsjö TK, Hyttinen M, Pelttari A, Kiraly K, Arokoski J, Helminen HJ. Electron microscopic stereological study of collagen fibrils in bovine articular cartilage: volume and surface densities are best obtained indirectly (from length densities and diameters) using isotropic uniform random sampling. *J Anat*. 1999;195 (Pt 2):281-293
- [121] Bolis S, Handley CJ, Comper WD. Passive loss of proteoglycan from articular cartilage explants. *Biochim Biophys Acta*. 1989;993:157-167
- [122] Bacic G, Liu KJ, Goda F, Hoopes PJ, Rosen GM, Swartz HM. MRI contrast enhanced study of cartilage proteoglycan degradation in the rabbit knee. *Magn Reson Med*. 1997;37:764-768

- [123] Borthakur A, Shapiro EM, Beers J, Kudchodkar S, Kneeland JB, Reddy R. Sensitivity of MRI to proteoglycan depletion in cartilage: comparison of sodium and proton MRI. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000;8:288-293

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Bernd Hamm, der diese Arbeit stets aktiv gefördert und auch stets auf die kontinuierliche Fortführung dieser Arbeit geachtet hat. Zudem möchte ich mich bei Professor Hamm für das angenehme und kollegiale Arbeitsumfeld bedanken, damit exzellente klinische und wissenschaftliche Leistungen erbracht werden können. Weiter möchte ich Herrn Professor Dr. med. Randolph Klingebiel für die Unterstützung dieser Arbeit und die kontinuierliche aktive Förderung sehr herzlich bedanken sowie den Kollegen der Neuroradiologie Herrn Dr. med. Georg Bohner, Herrn Dr. med. Christian Bauknecht, Frau Dr. med. Susanne Diekmann, Herrn Dr. med. Eberhard Siebert, Frau Dr. med. Katharina Erb, Frau Carola Beyer und Frau Steffi Gerlach. Mein Dank gilt auch allen Kolleginnen und Kollegen des Centrum 6 der Charité.

# Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorliegende Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen / Wissenschaftlern und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

9. Januar 2011

.....

Unterschrift